

Sur les anémies primaires du nouveau-né

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Geneviève BOURJADE

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 31 Janvier 1915, à BESSODES-LE-VIEL (Aveyron)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1942

**SUR LES ANÉMIES PRIMAIRES
DU NOUVEAU-NÉ**

LES ANIMÉS PRIMAIRES
DU NOUVEAU

Sur les anémies primaires du nouveau-né

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juillet 1942

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Geneviève BOURJADE

Diplômée d'Hygiène et de Microbiologie

Née le 31 Janvier 1915, à BESSODES-LE-VIEL (Aveyron)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1942

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, CADE, THEVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	RHENTIER.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	DUFOURT.
Chimie biologique et médicale	X.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	DECHAUME.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN J-F.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL.
---------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	IEVRAT	FROMENT (R.).
CHAMBON	CROIZAT	PANSSILLON	MARTIN (P-E.).
REVOL	DELORE	MALLET-GUY	MOUNIER-KUHN
ENSELME	JOSSERAND	ROMAN	BROUSSY
SEDALLIAN	MORIN	PEYCELON	JOURDAN
CREYSSEL	BFRTRAND	PIGEAUD	
DE ROUGEMONT	CLAYEL	PIFFAULT	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. RHEUTER, *président* ; SÉDALLIAN, *assesseurs*
LEVRAT et R. FROMENT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR JEANNE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU

Il a toujours fait part à notre égard d'une extrême bienveillance.

C'est dans l'atmosphère de travail simple et confiant dont il sait s'entourer que nous avons eu la joie de nous initier à la médecine infantile.

Il a bien voulu nous confier ce travail pour lequel ses conseils nous furent si précieux.

Nous lui renouvelons ici notre respectueux attachement.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RHENTER
Professeur de Clinique Obstétricale

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et nous a manifesté tout l'intérêt qu'il apporte à cette question. Nous l'en remercions et tenons à lui exprimer l'assurance de notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SEDALLIAN
*Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux*

C'est un honneur pour nous de
le voir parmi nos juges. Nous le
prions de trouver ici l'expression
respectueuse de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVRAT
Médecin des Hôpitaux

Nous n'oublierons jamais les
quelques mois passés dans son ser-
vice, non plus que l'atmosphère de
travail et de conscience profession-
nelle qu'il crée autour de lui. Nous
lui sommes reconnaissante de la
bienveillance qu'il nous a alors té-
moignée et nous lui restons pro-
fondément attachée.

A MONSIEUR LE PROESSEUR AGRÉGÉ R. FROMENT
Médecin des Hôpitaux

Nous n'avons pu compter parmi
ses élèves directs, mais il s'est tou-
jours montré bienveillant à notre
égard. Nous lui en sommes recon-
naissante.

SUR LES ANÉMIES PRIMAIRES DU NOUVEAU-NÉ

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses formes cliniques que revêtent les anémies du nouveau-né, une première grande distinction s'impose. Le plus souvent le syndrome anémique accompagne une affection clinique bien définie : il en est une des conséquences directes. On parle alors d'anémie symptomatique ou anémie secondaire. Ces anémies sont actuellement bien connues et de ce fait ne présentent qu'un intérêt restreint.

Il en va tout autrement de la deuxième grande classe d'anémie, les anémies primaires ou idiopathiques. On groupe sous ce termes différentes formes d'anémie, actuellement assez nombreuses, pour lesquelles on n'a pas encore pu mettre en lumière une cause certaine. Parmi ces anémies, certains types cliniques ont une physionomie très caractéristique, nettement définie par leurs conditions d'apparition, leurs données cliniques et hématologiques, leurs évolutions; mais d'autres sont loin d'être aussi délimitées, s'intriquant les unes dans les autres, pouvant évoluer d'un type vers un autre voisin, si bien qu'en présence d'un cas d'anémie primaire constaté on est souvent embarrassé de dire nettement à quelle variété on a à faire. Tout cet inconnu qui règne encore sur les anémies primaires explique l'intérêt qui s'attache à leur étude.

Avant d'envisager les anémies primaire elles-mêmes nous passerons brièvement en revue pour les éliminer définitivement de ce travail les anémies secondaires les plus fréquemment rencontrées.

LES ANEMIES SECONDAIRES

Lorsqu'on parle d'anémie, la cause qui vient le plus spontanément à l'esprit est celle d'une spoliation sanguine : anémie de déperdition. Les hémorragies qui peuvent se produire chez le nouveau-né sont diverses; elles sont soit externes, soit internes. Parmi les hémorragies externes, citons celle qui peut survenir brusquement et de façon très imprévue dans le cordon chez un nouveau-né vigoureux. Elle relève de causes diverses : ligature insuffisante ou rupture d'un fil, structure spéciale du cordon (cordon gras), enfant présentant une hémophilie. Cette dernière cause rarement observée car l'hémophilie ne se manifeste pas d'une façon générale à la naissance même.

Parmi les hémorragies internes, diverses hémorragies viscérales peuvent se voir. En premier les hémorragies de causes digestives entraînant le mœlena des nouveau-nés. Ce mœlena apparaît généralement vers le troisième jour, il évoluera en trois à quatre jours vers la guérison. Cependant, parfois il peut être d'emblée et rapidement mortel où par sa répétition plusieurs fois par jour, son abondance et son association avec des vomissements sanguins entraînera un syndrome anémique. Il est la conséquence soit d'exulcérations superficielles du tube digestif, soit mais rarement d'ulcère vrai type Cruveilhier siégeant exceptionnellement sur l'estomac, le plus souvent sur le duodénum — ulcère qui évoluera normalement par la suite, soit encore d'un déficit ou d'une carence en vitamine K (vitamine permettant la coagulation sanguine).

Certaines ruptures de viscères entraînant un hémopéritoine peuvent provoquer une anémie qui sera, il est vrai, noyée et masquée par de graves manifestations cliniques telles que de l'hyperthermie, des troubles respiratoires avec cyanose, de l'hypoglycémie, des vomissements, de la somnolence, parfois même des convulsions. M. Péhu a ainsi observé un nouveau-né pour lequel l'accouchement fut laborieux et qui présenta brusquement, au cinquième jour, ce tableau clinique et chez lequel on trouva à l'autopsie une déchirure linéaire assez étendue du foie avec un gros hématome du bord droit de cet organe et un hémopéritoine. Ritter Von Reuss signale des hémorragies internes à point de départ de la médullo-surrénale pouvant arriver à détruire la substance de cette glande et à diffuser dans tout le péritoine.

Il faut signaler aussi les hémorragies intracrâniennes. Dans ce cas il y a installation brutale de l'anémie et une réglobulisation par la suite si rapide, qu'on invoque un phénomène de choc inhibant l'érythropoïèse. Il faudrait admettre que l'hémorragie a atteint le centre de régulation de l'hématopoïèse qui, d'après Deneke, siège dans le mésencéphale.

Ce qui du point de vue hématologique caractérise ces anémies de déperdition est la baisse extrêmement rapide du nombre des hématies et de la valeur globulaire. L'anémie s'installe d'emblée sévère, mais si le nouveau-né résiste, les phénomènes de régénération sanguine sont aussi rapidement intenses avec apparition précoce de formes jeunes de globules rouges.

Nous citerons pour mémoire, car ces cas sont exceptionnels à l'heure actuelle, les anémies consécutives aux infections aiguës du nouveau-né. La pratique d'une asepsie rigoureuse dans les maternités a fait disparaître ces syndromes décrits par Winckel, Buhl, Laroyenne, Charvin, Parrot qui, il y a cinquante ans, causaient de grands ravages. Rapidement s'installait un tableau d'ictère grave,

avec ictère généralisé, hémorragies multiples cutanées et viscérales et anémie sévère. Ce syndrome était rapidement mortel. Les modifications sanguines étaient celles que provoque chez le nouveau-né toute grande infection : baisse rapide du nombre des globules rouges, ainsi que du taux de l'hémoglobine, apparition de formes jeunes nucléées, aniso et poïkilocytose avec polychromatophilie le plus souvent, sauf dans les cas très graves où l'on assiste à une véritable sidération de la moelle osseuse, on observe une leucocytose importante jusqu'à 30.000 avec formes jeunes, myélocytes et myéloblastes.

A côté de ces infections aiguës qui ont pratiquement disparu de la pathologie du nouveau-né, les infections spécifiques engendrent fréquemment chez lui le syndrome anémique. Nous voulons parler de la malaria et de la syphilis. Etant donnée la période de la vie qui nous occupe, la tuberculose ne peut entrer en ligne de compte parmi ces infections spécifiques.

On a discuté l'existence de la malaria congénitale; elle est rare, mais existe. Elle entraîne chez le nouveau-né une anémie assez marquée; ces enfants sont faibles dès la naissance et présentent une grosse rate, puis assez rapidement la crise de paludisme avec convulsion apparaît. Seul Verelko, qui observa ces faits en Dalmatie, pratiqua des examens de sang dès la naissance et mit ainsi en évidence l'anémie et la présence du parasite. Ce syndrome anémique guérit par la quinine.

Chez le nouveau-né l'anémie, en cas de syphilis congénitale, ne représente qu'un élément parmi toutes les localisations multiples de l'infection syphilitique. Cependant, parfois dès la naissance, ou seulement après que l'ictère causé par les altérations hépatique s'est atténué, le teint de l'enfant frappe : il s'agit d'une pâleur cireuse bien spéciale; elle s'accompagne d'une très forte splénomégalie et des autres manifestations de la syphilis con-

génitale type majeur : pemphigus palmaire et plantaire, lésions osseuses généralisées constituant le syndrome de Parrot. Il existe une perturbation sanguine assez considérable caractérisée par une anémie intense avec baisse considérable du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, apparition, ou mieux persistance, des formes jeunes; les globules blanc augmentent en nombre, mais on note rarement des formes jeunes. Dans les premières semaines de la vie l'anémie congénitale syphilitique ne revêt pas un type clinique unique, qu'il s'agisse d'infection de type majeur ou atténué. On aura affaire ou à une anémie simple à type chlorotique ou à une anémie grave, même perniciosiforme ou à type pseudo-leucémique. Ce n'est qu'ultérieurement, vers le cinquième ou sixième mois, que l'anémie syphilitique revêtira le plus souvent le type bien défini d'anémie pseudoleucémique. Cette forme a été bien décrite par V. Jacksch et Luzet en 1887.

Ce syndrome est caractérisé du point de vue hématologique par une anémie hypochrome assez sévère avec baisse importante du taux de l'hémoglobine, modifications marquées de la taille et de la forme des globules rouges, réaction érythroblastique notable ; surtout importante leucocytose, pouvant atteindre 100.000, accompagnée de myélocytose. La présence des mégalo blastes n'est pas admise par tous les auteurs, non plus que sa valeur pour le pronostic de l'affection.

L'anémie de Von Jacksch est une anémie splénique, aussi constate-t-on toujours une hypertrophie accentuée de la rate qui est souvent de consistance augmentée; elle s'accompagne d'une hypertrophie du foie, non constante et peu importante. Ce tableau est associé souvent à des manifestations osseuses de type rachitique. L'évolution en est variable, mais non contamment mortelle, comme l'affirment Béretervide et Bianchi.

Sous cette dénomination d'anémie spendoleucémique

que Franconi traite de « vaste ramassis », on a décrit de multiples formes qui, nos connaissances évoluant, ont conquis une autonomie propre : il en fut ainsi de l'anémie de Cooley. Si bien que peu à peu ce syndrome se démembre. L'anémie type Von Jacksch représente bien cependant une entité clinique définie. Mais elle se rencontre rarement chez le nouveau-né; elle apparaît d'une façon générale après le cinquième mois. Des causes multiples peuvent intervenir dans sa production : ce peut être, comme l'établirent Czerny, Steinbock, Shiff, Klein-chmidt, Shwenke, Baas et Stransky, une simple cause alimentaire, ou des infections spécifiques telles que la syphilis, le paludisme, le Kala-Azar, la tuberculose, ou même le rachitisme. Ces causes n'agissent pas toutes au même âge, comme l'ont bien établi Ramon Guerra et E. Peluffo : « la syphilis domine presque de façon absolue l'étiologie de l'anémie splénique pseudo-leucémique durant le premier semestre de la vie ».

On a toujours contesté que l'anémie Von Jacksch forme un syndrome bien délimité. Franconi, qui ajoute du reste qu'il a peu d'expérience en cette matière, dit n'avoir jamais observé au cours de seize ans de pratique le syndrome au complet : « Je devrai, dit-il, déduire qu'il n'existe à vrai dire pas de véritable anémie de V. Jacksch et qu'il vaudrait mieux supprimer ce terme puisque, comme dit Lehdorff, il est placé sous une mauvaise étoile et qu'il a déjà causé beaucoup de confusion en pédiatrie. » Cherchant à faire entrer ce syndrome dans le cadre des anémies primaires, il en arrive à la conclusion que « si l'on enlève les cas où intervient la syphilis, le paludisme et d'autres infections, il reste bien peu de cas d'anémies primitives ».

Noejeli, refusant l'autonomie à ce syndrome, le considère comme une variante biologique d'une anémie secondaire quelconque. Pour Gittins, il représenterait seulement la phase régénératrice d'une anémie érythronoclasique. Pour Opitz, ce ne sont pas des facteurs étiologiques

différents qui agiraient, mais bien l'individu lui-même, sa constitution. Se conformant à la thèse de Di Guglielmo sur les myéloses, Marcialis et Vasile font de l'anémie V. Jacksch une myélose érythroleucémique, la considérant comme une hyperplasie primitive spéciale du système érythropoïétique.

Nous continuerons à considérer l'anémie Von Jacksch comme une anémie splénique pseudo-leucémique avec réaction érythroblastique, survenant le plus souvent après le cinquième mois. La syphilis en étant surtout la principale cause chez le nourrisson.

Nous signalerons brièvement les anémies survenant chez les prématurés. Chez ces enfants il existe une sorte d'immaturation fonctionnelle des organes hématopoïétiques. Bien que normalement constitués du point de vue anatomique, ils ne peuvent pourvoir fonctionnellement aux besoins de l'organisme. Cependant, au moment de la naissance le taux de l'hémoglobine est assez élevé, ainsi que le nombre des globules rouges ; il est le même que chez le nouveau-né normal. Aussi est-il rare de constater l'anémie dès la naissance chez les prématurés. Au bout de quelques semaines, environ du premier mois, le nombre des globules rouges diminue et les organes hématopoïétiques ne possédant pas une activité compensatrice suffisante, l'anémie va apparaître. Elle sera de durée variable, son évolution étant avant tout fonction du degré de débilité de l'enfant.

Une question qui se pose, à laquelle du reste est liée l'anémie des prématurés, est celle de savoir dans quelle mesure une anémie de la mère durant la grossesse peut provoquer une anémie chez le nouveau-né, ou si au contraire elle n'exerce aucune influence.

La question est fort discutée; jusqu'à ces dernières années, on n'admettait pas la possibilité d'une telle influence. Il semble rester vrai que dans bien des cas

l'anémie de la mère évolue sans nuire en rien à la santé de l'enfant. C'est ainsi qu'une anémie chez la mère causée par des hémorragies répétées, comme en cas de *placenta prævia*, ne se retrouvera pas chez son nouveau-né, si celui-ci bien entendu est né à terme et est bien développé; pour un prématuré il peut en être autrement. De même, en cas de leucémie maternelle, on ne trouve aucun trouble dans la composition du sang du nouveau-né. De nombreuses observations furent apportées confirmant ce fait, notamment par Stransky, Chelnikow et Zonakins, Hausam.

Quelques cas, peu nombreux, d'anémie pernicieuse au cours d'une grossesse furent observés sans préjudice pour l'enfant.

A cette question est intimément liée celle des anémies de causes alimentaires chez le nouveau-né. Pour Parsons, l'anémie congénitale du nouveau-né serait le plus souvent une anémie d'origine alimentaire, dépendant d'une déficience, ou même d'une anémie d'origine nutritive de la mère. Cette anémie de la mère, anémie de nutrition comme il l'appelle, représente pour Parsons une simple exagération de l'anémie physiologique qui accompagne toute grossesse. Elle relève d'un régime alimentaire mal équilibré quantitativement et qualitativement. Cependant ses études ont conduit Parsons à la notion que c'est surtout une déficience en fer qui provoque cette anémie, avec peut-être déficience en cuivre. Le fer serait donc indispensable aux femmes enceintes. Chez le nouveau-né l'anémie sera caractérisée par une diminution plus grande de l'hémoglobine que des globules rouges. Ceux-ci peuvent présenter des variations de formes et de taille, mais on ne note jamais des globules plus grands que normalement. Il peut y avoir quelques globules immatures, mais en petit nombre. La rate sera parfois hypertrophiée.

Cette anémie relèverait aussi d'une déficience en fer, intimément liée à celle constatée chez la mère. Durant

les premières semaines de la vie, l'enfant épuise peu à peu le fer accumulé dans son foie; cet épuisement est rendu plus rapide par l'insuffisance de l'apport maternel.

Chez ces enfants, nés de mères anémiques, l'anémie pourra se manifester dès la naissance ou seulement au bout du cinquième mois environ.

Cette corrélation entre l'anémie de la mère et celle du nouveau-né est loin d'être admise par tous les auteurs. Strauss la rejette puisqu'il affirme que quel que soit le degré d'anémie des mères qu'il a observées, les nouveau-nés avaient un sang normal et une proportion normale d'hémoglobine.

Il ne faut pas non plus attribuer une importance trop prépondérante à l'influence que peut avoir l'alimentation de la mère durant la grossesse sur le comportement ultérieur de son enfant. Il est en effet certain qu'actuellement où les conditions alimentaires des mères sont particulièrement mauvaises on ne constate pas de manifestations anormales chez les nouveau-nés. Tout au plus peut-on noter une minime baisse de 100 à 150 grammes de la moyenne des poids de naissance.

Nous dirons maintenant un mot de l'anémie aiguë fébrile ou maladie de Lederer-Brill. Elle est de connaissance récente; les premiers cas furent rapportés par Lederer en 1925 et Brill en 1926. Elle apparaît d'une façon brutale, « en coup d'archet », suivant l'image de Feissinger. Elle se caractérise par un état général d'emblée grave avec température élevée, abattement et prostration, des signes d'hyperhémolyse (ictère, souvent hémoglobinurie), une pâleur extrême, un syndrome gastro-intestinal avec douleurs abdominales, diarrhées et vomissements ayant pu dans certains cas faire penser à un appendicite; une hypertrophie, mais non constante, du foie et de la rate; une angine folliculaire. L'examen de sang montre qu'il s'agit d'une anémie hyperchrome; la résistance des globules rouges est diminuée. L'anémie est

très marquée, avec parfois poïkilocytose, plus couramment de l'anisocytose avec macro et microcytes, de la polychromatophilie. En même temps on constate des signes de régénération sanguine : érythroblastes, toujours présents d'après Colarizi, de type normoblastique, des réticulocytes. Les mégalo blasts et mégalo cytes sont très rarement observés — ce qui, outre son évolution différente, l'absence d'achylie et de manifestation nerveuse, distingue nettement cette anémie de celle de Biermer. L'évolution naturelle se fait rapidement vers la mort. La transfusion sanguine a une action remarquable sur ce type d'anémie. Elle en arrête rapidement l'évolution fatale et tous les cas ainsi traités guérissent. Cette épreuve thérapeutique différencie nettement l'anémie de Lederer de la maladie de Biermer et de l'érythrémie aiguë; en effet, dans les cas d'anémie aiguë hémolytique avec très forte réaction érythroblastique et formes particulièrement jeunes on pourrait être induit en erreur.

Cette anémie n'a pas été décrite, jusqu'à présent, chez le nouveau-né. Parmi les 59 cas actuellement publiés, 30 se rapportent à des enfants et parmi eux 5 cas chez les nourrissons de moins d'un an (Lederer, Parsons et Hawkey (2), Mendels (2)). Le plus jeune de ces enfant avait 6 mois.

Il faut signaler les anémies qui accompagnent une affection sanguine d'autre nature : telles sont les anémies constatées lors d'une leucémie. La leucémie congénitale observée chez le nouveau-né, à la naissance ou dans les premiers mois, existe. L'anémie est, dans ce cas, nette mais non sévère, avec très peu de formes nucléées de globules rouges. Un point intéressant a été mis en lumière par Macciotta en 1928 au sujet de ces leucémies congénitales : elles ne sont nullement transmises à l'enfant par sa mère. Les leucémies constatées chez des femmes enceintes, quelle que soit leur forme clinique et leur évolution, n'influencent nullement la santé de l'enfant.

LES ANEMIES PRIMAIRES

DEFINITIONS - GENERALITES

Le terme d'anémie primaire a été proposé par les auteurs américains. Ils parlent aussi d'anémie idiopathique, primitive ou essentielle. On englobe sous cette dénomination des formes d'anémie assez dissemblables, à manifestations cliniques et évolutions fort diverses. Elles ont en commun le fait qu'aucune cause ne peut être décelée pour expliquer leur apparition. Comme nous venons de le voir, l'anémie n'est pas la conséquence, le corollaire d'une autre manifestation pathologique bien définie; elle représente à elle seule l'élément fondamental de la maladie.

On ajoute fréquemment le terme de congénitale à ces anémies primaires. Ce terme doit être employé avec prudence, car il prête à confusion. On veut généralement, en l'employant, désigner le fait que ces anémies apparaissent à la naissance; comme le fait remarquer M. Péhu, il serait alors plus correct de les appeler « consatales », mais ce mot n'est pas encore d'une usage courant. Une anémie vraiment congénitale s'installe chez le sujet au moment même de la conception, c'est-à-dire de la conjugaison des deux éléments reproducteurs.

Parsons parle « d'anemia hemolytica (erythronoclasia) of the neo-natal period ». Ce terme semble devoir être rejeté. En effet, il prête à confusion avec l'ictère hémolytique familial, entité clinique nettement définie, et de plus il présume trop la pathogénie de l'anémie du nou-

veau-né qui n'a pas toujours comme base un processus d'hémolyse.

Pour que l'on soit autorisé à parler d'anémie du nouveau-né, il faut, comme le souligne nettement Lehndorff, que la maladie se soit déclarée dans les trois premières semaines de la vie; au delà il ne s'agit plus de nouveau-nés.

Cette stricte limite n'est pas admise par tous les auteurs. C'est ainsi que Parsons remarque : « Si l'on admet que les enfants qui présentent plus tard de l'anémie sont généralement sains à la naissance, on doit regarder comme un exemple d'anémie du nouveau-né un enfant de quelques mois gravement anémique qui a toujours été pâle. » Cette conception semble bien trop étendue, on doit s'en tenir à celle de Lehendorff.

Débordant le cadre ainsi nettement défini, nous nous autorisons cependant à décrire ici des anémies primaires telles que l'anémie de Cooley, l'anémie à cellules falciformes et d'autres qui, d'une façon générale, n'appartiennent pas à la période du nouveau-né. Elles ont toutes le caractère congénital, dans le sens exact du terme; peuvent être soupçonnées à la naissance, mais cependant très rarement observées à cette époque. Elles se manifestent cliniquement plus tard chez le nourrisson, au moment de la première enfance et jusque chez l'adulte. Mais le fait que certains cas, rares il est vrai, ont été décrits chez le nouveau-né, nous autorise à en parler dans ce travail.

Jusqu'à présent on n'est pas arrivé à classer d'une façon nette les diverses formes d'anémie. Il existe toujours des cas nouvellement décrits que l'on ne peut faire entrer dans les cadres jusqu'alors existants.

Une classification établie d'après la formule sanguine semble logique, mais, comme le fait remarquer Fanconi, une forme hématologique peut se transformer en une autre : il cite le cas où il vit se transformer chez un de

ses malades atteints de coé-liakie une anémie persicieuse en anémie chlorotique.

Il serait évidemment rationnel de prendre pour base de cette classification la cause même de la maladie, mais il est rare qu'un seul facteur agisse; on a toujours affaire à un faisceau de facteurs dans la production d'une anémie.

Noegeli parle d'anémie constitutionnelle. Cependant toutes les anémies du nouveau-né et de l'enfance ne peuvent appartenir à ce cadre. En effet, les critères exigés pour pouvoir parler d'anémies réalisées constitutionnellement ne se rencontrent pas dans toutes les anémies. Il faut que l'on ait affaire à une anémie familiale ou raciale — il conviendrait d'ajouter le terme, plus exact dans certains cas, d'ethnique — qu'elle soit associée d'une façon régulière à des stigmates d'infériorité constitutionnelle, qu'elle s'accompagne de modifications importantes, permanentes, de la forme des érythrocytes, de plus ce doit être une anémie congénitale.

Certaines de ces formes d'anémies constitutionnelles peuvent se rencontrer de temps à autre chez le nouveau-né.

Stransky, étudiant les anémies du nouveau-né, les a distinguées en deux grandes catégories. Il se base pour cela sur l'étude hématologique. Il a été frappé par le fait que certaines anémies ne présentent aucun signe sanguin de régénération; on ne trouve dans le sang aucune forme jeune de globules rouges, aucun érythroblaste, pas d'érythrocyte à granulation vitale, le nombre des leucocytes est bas sans déviation vers la gauche; et ceci malgré une anémie intense. Il oppose cette anémie, qu'il appelle aplastique ou arégénératrice, aux anémies érythroblastiques où l'anémie s'accompagne d'une forte réaction d'érythroblastes.

D'après Stransky, c'est cette forme aplastique que l'on rencontrerait le plus fréquemment.

Lehndorff conteste ce terme d'arégénrative : « L'expression d'arégénératrice aplastique, dit-il, est propre à engendrer des malentendus. Car cette anémie est tout plutôt qu'arégénérative ; au contraire, elle montre une haute tendance à la guérison, elle disparaît spontanément sans thérapeutique dans un temps étonnamment court et le tableau sanguin demeure ultérieurement normal. »

A côté de cette forme faussement arégénérative, si l'on peut dire, il existe une forme véritablement aplastique d'anémie du nouveau-né. Dans ce cas, il y a vraiment atrophie de la moelle osseuse. Nous voulons parler de l'anémie type Benjamin.

Parmi les anémies érythroblastiques nous distinguons aussi deux formes. L'une est étroitement liée aux érythroblastoses périnatales. C'est l'anémie type Ecklin.

L'autre a été récemment identifiée par M. Lelong. Il la dénomme anémie aiguë curable du nouveau-né.

Nous aborderons donc successivement l'étude, parmi les anémies constitutionnelles, de celles qui, soupçonnées à la naissance, ne sont que rarement rencontrées à cet âge, c'est-à-dire l'anémie de Cooley et l'ostéopétrose d'une part, les anémies à cellules falciformes, à ovalocytes, à cellules sphériques et à elliptocytes d'autre part. Ensuite, à la période proprement dite du nouveau-né, les anémies aplastiques : deux types, le type Benjamin et les anémies faussement aplastiques ; les anémies érythroblastiques : deux types, la maladie d'Ecklin et l'anémie aiguë curable de M. Lelong.

Comme nous le verrons, surtout en ce qui concerne les anémies des nouveau-nés proprement dits, cette classification apparaîtra trop schématique. Nous ne la considérons que comme un cadre nous permettant d'exposer cette question par ailleurs si complexe.

ANÉMIES PRIMAIRES RAREMENT CONSTATEES A LA NAISSANCE

ANÉMIE DE COOLEY

C'est Thomas Cooley, de Detroit, qui en 1925 attira le premier l'attention sur l'anémie qui actuellement porte son nom. Il en rapporta à cette époque quatre cas et en souligna les traits les plus frappants : caractère familial et racial; intense anémie hypochrome avec forte altération sanguine; persistance indéfinie dans le sang d'érythroblastes ; hépatosplénomégalie ; lésions osseuses très spéciales.

Depuis, d'assez nombreux cas ont été rapportés, en tout une soixantaine de vraiment authentiques. Fait curieux, il s'est toujours agi de sujets originaires des côtes nord de la Méditerranée, si bien que cette anémie porte aussi le nom d'anémie méditerranéenne. Elle a donc un caractère nettement ethnique. De plus, elle atteint plusieurs enfants d'une même famille, sur plusieurs générations; c'est une « maladie de tribu ».

Cette affection n'apparaît en général cliniquement qu'après le sixième mois de la vie. Cependant, Aurricchio, Wolestein et Kreidel la signalent dans les tout premiers jours.

On assiste à l'installation progressive d'une anémie grave. Les enfants atteints se présentent avec un habitus extérieur très spécial. La tête est large, les bases frontales et pariétales sont proéminentes, fréquemment se trouve réalisé le crâne natiforme. Par suite d'altérations

osseuses importantes, la physionomie présente un type « asiatique » avec écrasement de la racine du nez et saillie des pommettes ; l'anémie et le subictère, ainsi que la pigmentation de la peau, de nature inconnue, achèvent de leur donner un facies que, un peu malencontreusement, Cooley qualifie de « type mongoloïde » ; ce type est nettement différent de celui réalisé par l'idiotie mongolienne. Le développement corporel est souvent retardé, réalisant ce que Lehndorff décrit sous le nom d'infantilisme hématique.

Il existe une hypertrophie notable du foie, mais surtout une très forte splénomégalie. On note parfois une hypertrophie des ganglions. Très fréquemment existe un syndrome abdominal avec douleurs violentes et troubles intestinaux.

La couleur des urines a frappé divers observateurs, spécialement Fanconi. Pour lui, cette couleur spéciale olivâtre est caractéristique de l'asémie de Cooley ; elle signe évidemment l'hémolyse intense qui accompagne la maladie, mais la nature exacte du pigment n'a pu être déterminée.

Les lésions osseuses sont très spéciales ; à la radiographie les os apparaissent comme poreux, par suite de l'augmentation du volume de la moelle, qui ne laisse subsister qu'une très mince corticale. L'os semble « rongé de mites ». La modification est surtout nette au niveau du crâne, où se trouve réalisé l'aspect décrit sous le nom de « poil de brosse ». Ces modifications osseuses sont la conséquence d'une prolifération de la moelle et d'un trouble grave de son fonctionnement.

Il existe une profonde perturbation dans la formule sanguine. Il s'agit d'une anémie hypochrome intense avec baisse importante du taux de l'hémoglobine (20 à 30 %), la résistance globulaire est augmentée. Deux faits sont caractéristiques. Tout d'abord il existe une érythroblastose importante, présence non seulement d'hématies nucléées, mais d'érythroblastes à tous les stades de dévelop-

pement; les formes très jeunes ne sont toutefois pas rencontrées. Cette érythroblastose est permanente, indéfinie. Les formes mégaloblastiques sont rarement signalées, il s'agit le plus souvent de formes normoblastiques.

La deuxième anomalie sanguine constatée est un symptôme bien plus important pour l'interprétation de l'anémie. L'érythroblastose est en effet retrouvée dans d'autres affections. Dans l'anémie de Cooley, ce qui est le plus typique c'est l'anomalie de structure qui frappe les globules rouges eux-mêmes. Les cellules de valeurs inférieures foisonnent littéralement. Parmi elles il faut évidemment faire place aux érythroblastes, mais on doit compter surtout tous les globules rouges arrivés à maturité et qui se présentent avec une anisocytose, une anisochromie, une poïkilocytose considérables. Ce sont les globules de petite taille qui dominent. « On ne rencontre pratiquement pas de globules rouges intacts, ils sont tous altérés de façon plus ou moins profonde. »

Il n'est pas étonnant que des globules ainsi altérés soient rapidement hémolysés. Les phénomènes d'hémolyse sont donc ici très intenses.

Cette anémie évolue de façon progressive vers une issue fatale. La splénectomie est sans effet, elle provoque même une irruption considérable d'érythroblastes dans le sang. La transfusion n'a qu'un effet temporaire.

Cette anémie se présente donc comme une dysgénèse sanguine accentuée. La moelle est incapable de fabriquer des formes de globules rouges physiologiquement utilisables. La réaction intense des organes hématopoïétiques médullaire et extra-médullaire est inopérante puisqu'elle n'aboutit pas à la formation d'un type achevé de globule; de plus l'érythroblastose apparaît comme définitive, irréversible. L'anémie est la conséquence de cette insuffisance fonctionnelle de ces globules anormaux : elle apparaît donc comme secondaire à la dysplasie médullaire.

Ainsi conçue, l'anémie de Cooley a une autonomie certaine; on ne doit pas la considérer, comme l'avait pensé Lehdorff, comme une forme atténuée, chronique, des érythroblastoses périnatales.

OSTÉOPÉTROSE

On a coutume d'étudier la maladie marmoréenne avec les anémies primaires. Comme nous allons le voir, ceci n'est pas pleinement justifié. En effet, l'ostéopétrose s'accompagne bien d'anémie, mais ce n'est pas l'anémie qui est l'élément fondamental de la maladie. Cette affection est avant tout une maladie de l'os. Sous une cause inconnue, l'os prolifère abondamment; la corticale s'épaissit et envahit peu à peu les espaces médullaires, étouffant, emprisonnant le tissu hématopoïétique. Sur les radiographies l'os apparaît uniquement fait de tissu compact. Ceci se traduira cliniquement par une proéminence du dôme du crâne, avec fontanelle bombée, par une exophthalmie légère : yeux en billes.

Le développement somatique se fait mal, l'enfant atteint reste grêle.

L'étouffement du système sanguin-formateur par le tissu osseux va causer l'anomalie sanguine constatée; l'hématopoïèse se trouve profondément troublée dans la moelle osseuse; elle va se déplacer dans les foyers extra-médullaires : foie et rate, et accessoirement ganglions lymphatiques. On constatera en clinique une hypertrophie du foie et de la rate, cette dernière pouvant devenir très importante. Au point de vue hématologique, on verra apparaître une anémie modérée, le plus souvent hyperchrome.

La résistance des globules rouges est normale.

L'hyperactivité de réaction des foyers extra-médullaires va se traduire par une érythroblastose assez impor-

tante. Ici elle n'a pas pour but de compenser une hémolyse intense, car il n'existe aucun phénomène hémolytique important ; elle est la conséquence directe du trouble osseux.

Cette affection est aussi une maladie héréditaire et familiale. Elle se rencontre rarement à la naissance, n'apparaît qu'après le sixième mois. Elle est intéressante à rapprocher de l'anémie de Cooley. Elles sont, toutes les deux, un exemple de l'interdépendance qui existe entre les tissus juxtaposés, osseux et hématopoïétique. Dans la maladie marmoréenne, altération osseuse primitive amenant une perturbation du développement de la moelle ; dans la maladie de Cooley, atteinte primitive des globules rouges, créant secondairement des lésions osseuses.

ANÉMIE HÉMOLYTIQUE FAMILIALE — TYPE MISKOWSKI-CHAUFFARD.

Dans cette maladie c'est aussi, comme pour l'anémie de Cooley, la modification morphologique et biologique de l'érythrocyte qui est au centre du problème et qui permet d'en expliquer la pathogénie.

Ce n'est qu'exceptionnellement que l'ictère hémolytique se manifeste à la naissance. Cependant on peut voir survenir dès les premiers jours une crise hémolytique. Cliniquement est alors réalisé le tableau d'une anémie aiguë, atteignant rapidement une grande intensité, accompagnée d'une hypertrophie considérable de la rate. Précocement apparaît l'ictère qui très rapidement, en quelques heures, sera très intense. Dans le sang, forte diminution du nombre des globules rouges et érythroblastose importante. Le diagnostic est alors très difficile, le tableau ressemblant beaucoup à celui d'un ictère grave. Il ne sera possible que si l'on songe à la possibilité d'une anémie hémolytique. Il faut alors rechercher les antécédents familiaux et tâcher de mettre en évidence dans le sang du

malade, et aussi de ses proches parents, les signes pathognomoniques de l'affection : microcytose, résistance globulaire diminuée, bilirubine du sérum augmentée.

Fanconi a ainsi observé une famille dont l'histoire est rapportée par Noejeli, où cinq enfants furent atteints à la naissance d'un ictère à caractère grave avec érythroblastose. Pour le dernier il reconnut qu'il s'agissait d'une anémie hémolytique familiale. Cet enfant vit grâce à des transfusions et à une splénectomie pratiquée à l'âge de 5 ans.

Le fait capital de cette anémie est donc la présence dans le sang de formes globulaires spéciales : les microcytes. Ce sont des hématies sphériques de petite taille; elles mesurent $5,8\ \mu$ de diamètre en moyenne au lieu de $7,8\ \mu$. Ces hématies ont une charge d'hémoglobine assez importante. Fait curieux et bien caractéristique, ces globules rouges ne sont pas des disques mais des sphères, si bien qu'en volume ces hématies sont supérieures aux normales. Les sphérocytes sont des cellules anormales, aussi vont-elles rapidement disparaître. Elles sont phagocitées en grand nombre par la rate, qui de ce fait se trouve hypertrophiée. Lorsque la rate n'arrive plus à utiliser tout ce ferment provenant de cette intense destruction globulaire, on voit apparaître l'ictère. De plus, à l'occasion d'une refroidissement, d'une infection banale, il peut se produire une destruction encore plus accrue de ces hématies, entraînant une crise hémolytique qui aura le plus souvent comme conséquence une anémie grave. La maladie procède ainsi par poussées d'hémolyse.

Mais l'ictère, l'anémie, l'hypertrophie de la rate ne sont que des symptômes surajoutés. Ils peuvent manquer. Ce qui est l'essence même de la maladie c'est la cellule sanguine microsphérique. Le fait de la persistance de ces formes cellulaires après splénectomie, alors que les manifestations extérieures de la maladie s'estompent, le souligne nettement.

Dans les cas d'anémies hémolytiques familiales on voit, comme pour l'anémie de Cooley, la perturbation existant dans l'hématopoïèse se répercuter sur le tissu osseux. Gaüsslen décrit comme caractéristique de cette infection : « Turmschüdel » ou type négroïde : racine du nez large et aplatie; on rencontre aussi parfois des palais en ogive. On a de plus des malformations d'un autre ordre, telle que infantilisme, hypothyroïdisme.

Un autre trait de cette affection est son caractère familial, à tel point que son étude a pu servir pour établir différents types d'hérédité.

On a voulu attribuer à cette maladie un caractère racial. Cooley a été frappé par le fait que les malades atteints avaient le plus souvent des ancêtres allemands. Fanconi remarque qu'en Suisse, dans certaines régions comme l'Appenzille, on rencontre cette affection avec une plus grande fréquence.

Donc, ici aussi, c'est le type anormal d'érythrocyte qui caractérise cette forme d'anémie. Noegeli la considère comme un type classique de mutation de Vries, laquelle serait héréditaire à type dominant. La cellule sphérique diffère peu du type normal; elle peut encore remplir son rôle; aussi le pronostic de cette affection est-il meilleur que dans le cas précédent d'anémie de Cooley, l'érythroblaste ne pouvant remplir son rôle biologique.

ANÉMIE A CELLULES FALCIFORMES

Cette maladie a été décrite pour la première fois par Herrick en 1910. Depuis, principalement les auteurs américains en rapportèrent plusieurs cas. Ils ne constatèrent cette affection que chez des nègres et pensaient alors que seule cette race était atteinte. Mais récemment des cas furent authentiquement décrits dans la race blanche. Archibald la rencontre chez un Arabe, Castana chez un Italien, Cooley et Lee chez un Grec. Cooke et Mack, étudiant une

famille américaine de race blanche, notèrent chez le père et deux enfants une tendance marquée des hématies à prendre la forme en faucille. Le caractère racial de l'affection ne semble donc pas entièrement absolu. Son caractère familial est par contre nettement démontré.

Cette maladie peut demeurer longtemps latente et ne se manifester cliniquement qu'à l'âge adulte. Cependant elle est le plus souvent rencontrée dans la première enfance, mais rarement à la naissance.

Ici aussi c'est dans la manière d'être spéciale des globules rouges que la maladie prend son fondement. L'altération des érythrocytes n'est pas visible sur une préparation fraîche : ce n'est qu'au bout de quelques heures, dans un délai plus ou moins rapide suivant les cas, que l'on voit sur les frottis se transformer les hématies. Perdant toute ressemblance avec un globule normal elle se présente sous la forme de faucille ou de croissant : c'est le drépanocyte décrit par Herrick. La transformation est telle qu'on se trouve en présence de cellules d'aspect grotesque où il est impossible de déceler l'ancienne hématie. Les conséquences d'une telle dysplasie du globule rouge sont les mêmes que pour l'ictère hémolytique. Une cellule falciforme a des propriétés biologiques restreintes, ce qui va entraîner un état anémique.

De plus, ces cellules sont très latiles et vont être rapidement la proie de l'hémolyse. La manifestation de l'anémie ainsi constituée est donc du type hémolytique avec ictère — qui évidemment chez les nègres est difficilement mis en évidence — et d'hypertrophie du foie et surtout de la rate, ainsi que des signes humoraux d'hémolyse.

A certaines périodes de l'évolution, l'anémie peut devenir aiguë; on constate alors dans le sang des signes de régénération sanguine — érythroblastes et réticulocytes — mais ces manifestations, non constantes, présentent un caractère accessoire de cette maladie.

Peu à peu l'anémie progresse et l'évolution se fait vers la cachexie; le drépanocyte est en effet un globule très

imparfait fonctionnellement : l'anémie à cellules falciformes rend impossible une vie de longue durée.

Dans cette affection, comme dans l'ictère hémolytique, l'anémie, l'ictère ne sont donc que contingents; ce qui importe, c'est la displasie globulaire.

MALADIE A OVALOCYTE

C'est par hasard, en 1901, chez un étudiant en médecine, que fut découverte cette anomalie sanguine. C'est dire le caractère latent de l'affection et son peu de retentissement clinique. Ici la malformation globulaire est beaucoup moins accentuée que dans les deux formes précédentes. Seul le support en quelque sorte est modifié, la structure interne du globule restant intacte.

Les hématies se présentent sous la forme d'ovalocytes; presque toutes les hématies puisqu'on a pu voir jusqu'à 80 % de cellules ovales. Le globule, au lieu d'être rond, prend un contour ovalaire, mais la taille est respectée : ce qui différencie nettement l'ovalocyte de l'éliptocyte de la maladie de Bierner, qui lui est un mégaloocyte. Les caractères biologiques de cette cellule sont ceux du globule rouge normal : la charge en hémoglobine et la résistance globulaire restent normales. L'ovalocyte ne se dissocie pas plus vite qu'un globule ordinaire; il n'y a donc aucune hémolyse, ni anémie. Il s'agit d'une cellule qui, exactement comme un globule rouge, peut remplir parfaitement ses fonctions; elle est apte à la vie et au développement.

On a parlé à tort de « dégénérescence caméloïde », les globules du chameau étant ovales, comme on le voit il n'y a pas de dégénérescence fonctionnelle.

Cette forme spéciale d'hématie est intéressante à rapprocher des cellules sphériques et des cellules falciformes. S'agit-il ici d'une mutation réadaptée à la fonction ?

ANÉMIE PERNICIEUSE ET PERNICIOSIFORME

L'anémie pernicieuse est très rarement rencontrée chez le nouveau-né. Elle ne revêt pour ainsi dire jamais le type familial.

Lorsqu'elle apparaît chez l'enfant, elle se présente avec une évolution identique à celle de l'adulte. La formule sanguine est caractéristique avec anisocytose importante, poïkilocytose nette, parfois polychromasie, valeur globulaire supérieure à l'unité. On trouve des mégalo blastes. On note une hypersegmentation régulière et uniforme des neutrophiles que Noegeli considère comme dépendant de la constitution.

Il n'y a ici aucune modification du système osseux. Aucune anomalie, comme dans les anémies constitutionnelles. Du reste la classification de cette anémie parmi les anémies constitutionnelles n'est pas pleinement justifiée. De multiples facteurs complexes doivent ici intervenir.

En 1937, Fanconi rapporte le cas d'un nouveau-né qui à la sixième heure présenta une violente hémorragie ombilicale. Dès les premiers jours la formule sanguine reproduit celle de l'anémie pernicieuse classique, avec de plus une érythroblastémie importante. Fait curieux, cette anémie ne réagit pas bien à l'hépatothérie.

Fanconi a aussi décrit un type spécial d'anémie familiale à allure pernicieuse. Elle n'apparaît que plus tard chez des enfants présentant de multiples malformations : microcéphalie, hypoplasie testiculaire, strabisme convergent, pigmentation très foncée de la peau. Elle s'accompagne d'hémorragies diverses et de leucopénie. Cette forme n'a jamais été rencontrée chez le nouveau-né.

Nous venons donc d'étudier une série d'affections que rapprochent leurs caractères hématologiques et cliniques. Elles sont d'apparition congénitale, à manifestations fami-

liales et pour la plupart raciales. Elles apparaissent de temps en temps à la naissance et peuvent alors souvent poser un diagnostic délicat.

Elles sont essentiellement caractérisées par un type anormal d'érythrocyte que l'on peut considérer comme le résultat d'une altération des organes hématopoïétiques. Ce sont ces anomalies globulaires, l'ovalocyte mis à part, qui créent l'état pathologique. Le seul globule qui soit capable de maintenir normalement la vie est le globule rouge sans noyau arrivé à maturité complète, les cellules sphériques de l'anémie hémolytique, les drépanocytes, les elliptocytes, les érythroblastes de la maladie de Cooley sont au même titre des cellules imparfaites et non physiologiques. De plus elles sont essentiellement, à des degrés divers, labiles, peu résistantes; elles sont rapidement incapables de fonctionner et sont vite éliminées et hémolysées : d'où l'anémie hémolytique constitutionnelle par dysplasie cellulaire.

Tout ceci éclaire un peu la pathogénie de ces affections, mais ne fait évidemment que repousser le problème. On ne connaît pas encore la cause de cette dégénérescence cellulaire elle-même. On en est encore réduit aux hypothèses pour expliquer ces mutations survenues dans la forme cellulaire des globules rouges.

I. — LES ANEMIES PRIMAIRES APLASTIQUES

I. — ANÉMIE DE BENJAMIN

Ce type d'anémie congénitale a été individualisée en 1911 par Benjamin. Il observa durant plusieurs années trois garçons qui présentèrent le même syndrome clinique. Il ne les suivit qu'à partir de l'âge de 3 ans environ; mais il s'agissait d'enfants, dont deux étaient prématurés, chez lesquels évoluait lentement depuis la naissance une pâleur bien caractérisée traduisant une anémie grave, progressive, de type hypochrome. On ne constata aucun signe de régénération sanguine, aucune hémolyse anormale. La série blanche était normale. De plus aucun traitement mis en œuvre (fer, régime alimentaire, transfusion dans un cas) ne put en arrêter l'évolution, qui dans les trois cas fut fatale.

Lorsque Benjamin examina ces enfants, il fut frappé par les nombreuses malformations qui accompagnaient le syndrome anémique. Les trois enfants présentaient un retard notable du développement physique et psychique avec des malformations cardiaques, de l'hypoplasie de l'appareil génital, un épicanthus.

L'autopsie ne montra aucune hypertrophie du foie ni de la rate, pas plus que des ganglions. La moelle osseuse fut trouvée normale.

Benjamin réclame alors l'autonomie clinique pour cette forme d'anémie, hautement « arégénérative », réfractaire à tout traitement jusqu'alors connu et s'accompagnant de troubles marqués du développement psychomoteur.

Il la considère comme la traduction d'une infériorité fonctionnelle de la moelle osseuse : fonctionnelle, car Benjamin ne mit en évidence aucune altération anatomique. Mais cet examen ne peut être fait que « post mortem », ce qui, vu la grande fragilité des éléments cellulaires de la moelle osseuse, lui enlève beaucoup de valeur. Pour lui, l'anémie représente un symptôme, à côté des autres, traduisant un arrêt du développement.

Très peu de cas authentiques suivirent cette publication de Benjamin. L'autonomie clinique de cette forme d'anémie fut contestée par plusieurs auteurs, principalement par Opitz.

En 1935, Stransky publie 6 cas d'anémie arégénérative qu'il considère comme rentrant dans le cadre de l'anémie type Benjamin. Ces cas sont contestés par Mlle Esser : elle remarque qu'ils ne sont pas accompagnés des malformations congénitales décrites par Benjamin; de plus, dans deux cas il s'agit d'hérédo-syphilitiques certains.

Thomas rapporte deux cas; mais il s'agit d'enfants atteints d'idiotie chez lesquels l'alimentation exclusivement lactée fut prolongée outre mesure.

En mars 1940, Margrit Esser publie dans « Annales Pédiatriques » une observation tout à fait typique que nous résumons ici. Quelques mois plus tard, dans la même revue, elle complète son observation.

Il s'agit d'un enfant H... né le 3 février 1938. Rien à noter dans les antécédents héréditaires et collatéraux. Un frère en bonne santé. La naissance a lieu 10 jours avant terme. L'enfant pèse 2.500 gr.

La pâleur est notée dès la naissance, mais sans que des examens complémentaires soient mis en œuvre.

L'alimentation a été normale.

La pâleur devient de plus en plus marquée, aussi l'enfant est-il examiné. Il a l'âge de six mois. L'examen sanguin met alors en évidence une forte anémie hypochrome. L'hémoglo-

bine est à 29 %, le traitement la fait remonter à 41 % mais de façon passagère, elle retombe à 30 %. Les globules rouges oscillent entre 1.800.000 et 2.300.000. La formule blanche est normale.

On institue un traitement associé de fer, campolon, nestrovit, injection intra-musculaire de sang (100 cc. environ), lampe à quartz.

Trois mois plus tard, à l'âge de 9 mois, l'enfant est examiné par M. Esser. La pâleur alors est intense. L'enfant semble débile, inerte. Le visage, un peu bouffi, représente un aspect légèrement mongoloïde, avec aplatissement de la racine du nez, léger épicanthus, surélévation des angles palpébraux externes.

On note un retard net du développement : l'enfant n'a pas de dent, ne sait pas s'asseoir, cependant pas de signes de rachitisme. L'enfant pèse 6.400 gr.

L'examen met en évidence au cœur la présence d'un intense souffle systolique largement étalé sur la surface cardiaque et atteignant les vaisseaux du cou. Les constatations radiologiques et électrocardiographiques font penser à la possibilité d'une malformation congénitale du cœur.

Par ailleurs aucune hypertrophie du foie, ni de la rate, ni des ganglions.

L'appareil génital présente de multiples malformations : hypospadie, hypoplasie testiculaire, aspect indéterminé des organes génitaux.

Rien à signaler dans les urines où l'urobilinogène n'est pas augmentée.

Réaction de Wassermann négative ainsi que celle à la tuberculine.

Forte acidité gastrique.

L'examen du sang montra : série rouge :

Hémoglobine : 30 %.

Hématies : 1.880.000.

Index colorimétrique : 0,83.

Réticulocyte : 28 0/00.

Avec anisocytose et poikilocytose marquées,

Dimension des globules rouges : 7,2 à 7,6 μ .

— Plaquettes : 436.000.

Série blanche :

Globules blancs : 10.800 ainsi répartis :

Globules à noyau en bâtonnet : 3 %.

Polynucléaires : 35 %.

Eosinophile : 5 %.

Monocyte : 7 %.

Lymphocyte : 52 %.

Les polynucléaires n'ont pas de granulations toxiques et ne sont pas hypersegmentés.

— Temps de coagulation et de saignements normaux.

— Résistance globulaire normale.

— Bilirubine du sérum non augmenté à 0,616 mgr. %.

— Sédimentation non accélérée.

Le trouble ne porte donc que sur la série rouge. La formule blanche reste normale durant toute l'évolution ainsi que les plaquettes. Il n'y a aucune manifestations hémorragiques.

On institue un traitement intensif et varié : foie cru, vingt à trente grammes par jour ; Levure Zyma pour introduire dans l'alimentation la vitamine B. En même temps nombreuses transfusions ; chaque transfusion est suivie immédiatement d'une augmentation du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies.

Au bout de trois mois et demi de ce traitement l'enfant a 3.700.000 globules rouges et 73 % d'hémoglobine. Il est alors reprit par sa famille.

On le ramène deux mois et demi plus tard. Sa pâleur est alors impressionnante. L'examen sanguin montre une hémoglobine à 12 % et des hématies à 800.000.

Après transfusions très rapprochées et importantes (780 cc. en quatre fois) l'hémoglobine remonte à 93 % le chiffre des globules rouges est à 4.300.000.

On cesse alors les transfusions durant huit semaines. On donne du foie cru et du fer. L'hémoglobine retombe à 40 %. Le fer est remplacé par 1 gr. d'acide nicotinique par jour. La chute s'accroît, l'hémoglobine n'est plus qu'à 25 %, les globules rouges au nombre de 1.000.000, il n'y a plus que 2 0/00 de réticulocytes ; ils disparaîtront complètement par la suite.

Successivement on essaya avec le même échec l'androstine, le percortem (d'après Catel, la cortico-surrénale a une action dans l'érythropoïèse). La thyroxine Roche fit réapparaître, mais momentanément, 8 0/00 de réticulocytes ; mais l'hémoglobine tomba durant cette période du taux de 61 % à 43 %.

Il n'y a que les transfusions qui ont une influence sur la formule sanguine. Toutefois, leur effet s'épuise. Pour que l'enfant se sente bien, il faut injecter des quantités de sang de plus en plus grandes. « L'enfant n'a pour ainsi dire pas d'érythropoïèse personnelle. Il ne peut vivre que grâce à l'apport de sang. »

De novembre 1938 au 26 mai 1940, l'enfant reçut ainsi environ 5 litres de sang.

Un examen de la moelle osseuse après ponction sternale a donné les résultats suivants.

Cellules réticulées : 52,16 %.

Macrophage : 1,5 %.

Plasmacellulaires : 5,6 %.

Lymphoïdes : 45,5 %.

Erythropoïèse : 16,99 %.

Basophiles : 11,33 %.

Oxyphiles : 1,66 %.

Leuco et lymphopoïèse : 34,8 %.

Myéloblaste : 0,85 %.

Myélocytes non maturés : 2,16 %.

Myélocytes maturés : 5,16 %.

Métamyélocytes : 2,16 %.

Neutrophiles à bâtonnets : 4,16 %.

Polynucléaires : 6 %.

Eosinophiles : 5 %.

Basophiles : 0,33 %.

Monocytes : 1,5 %.

Lymphocytes : 7,5 %.

Sur un frottis de moelle contenant du sang, le taux des réticulocytes est trouvé à 14 0/00. Le chiffre est normal pour une moelle non pathologique mais très faible pour une moelle anémique.

Les résultats de cet examen de la moelle, qui à côté d'une leucopœïèse normale, montre une érythropoïèse d'activité très réduite ; l'échec de tout traitement durant 16 mois ; la nécessité constante des transfusions font porter un pronostic très sombre.

Ayant alors eu connaissance des travaux de Loeschke et Schvartzter, montrant l'augmentation du nombre des globules rouges chez le lapin sous l'action de substances contenues dans le sang du cordon ou le sang fœtal, M. Esser eut l'idée de traiter son malade par cette méthode.

Elle pratique chez l'enfant des injections intra-musculaires de sang de cordon stérilisé. Dès la première injection de 40 cc. les réticulocytes réapparaissent dans le sang au nombre de 8 pour 1.000 érythrocytes. L'enfant reçut en tout 10 injections, au total 270 cc. de sang. Chaque fois on retrouve les réticulocytes dans le sang.

A la fin mai, donc très rapidement, l'enfant quitte l'hôpital ; il a alors 3.400.000 globules rouges et un taux d'hémoglobine de 62 % ; l'index colorimétrique est de 0,9, il y a 16 0/00 réticulocytes dans le sang.

L'enfant fut revu et suivi à deux reprises, de novembre 1940 à janvier 1941, puis de mai 1941 à juin 1941, où il fut traité pour hypospadié et hernie inguinale. On constate que l'amélioration s'est non seulement maintenue, mais a progressé. Les globules rouges ont atteint 3.700.000, l'hémoglobine 91 %. Il y a 16 0/00 de réticulocytes.

L'aspect pseudo-mongoloïde a disparu. Le développement corporel est meilleur ; l'enfant est vif, éveillé et psychologiquement à peu près au niveau de son âge. On ne retrouve plus le souffle cardiaque, qui n'était donc qu'un souffle anémique.

L'enfant est considéré comme guéri. Ceci est confirmé par l'examen de la moelle osseuse qui donne les résultats suivants :

Cellules réticulées : 1,8 %.

Macrophages : 0,8 %.

Plasmacellulaires : 0,6 %.

Lymphoïdes : 0,4 %.

Erythropoïèse : 31,6 %.

Basophiles : 13,6 %.

Oxyphiles : 18,0 %.

Leuco-lymphopoïèse : 66,6 %.

Myéloblastes : 2,6 %.

Myélocytes non maturés : 5 %.

Myélocytes maturés : 12 %.

Métamyélocytes : 6,4 %.

Neutrophiles à noyaux en bâtonnets : 12 %.

Polynucléaires : 10 %.

Eosinophiles : 11 %.

Basophiles : 0,6 %.

Monocytes : 2,6 %.

Lymphocytes : 4,4 %.

L'érythropoïèse reprend donc avec activité, elle n'est plus inhibée.

Comme le montre cette observation, l'anémie type Benjamin présente un comportement clinique et une évolution bien caractérisée qui contribue à en faire une variété autonome d'anémie.

Elle survient chez des enfants sans antécédents pathologiques. Les parents, frères et sœurs, sont parfaitement sains. Il s'agit le plus souvent d'enfants légèrement débilés, de faible constitution, avec poids inférieur à la naissance. La grossesse et l'accouchement se déroulent normalement.

Fait capital, les enfants sont pâles dès la naissance. De plus, on peut déjà noter chez eux diverses dystrophies qui par la suite iront en s'accroissant. Hématologiquement on constate une anémie hypochrome assez intense, sans aucune réaction érythroblastique, sans modification de la formule blanche.

Cependant, la pâleur mise à part, le comportement clinique de ces enfants est dans l'ensemble satisfaisant ; ce fait explique donc que le plus souvent ce n'est que plus tard, dans les premiers mois de la vie, que ces enfants sont complètement examinés.

Il s'agit alors d'enfants à retard accentué du développement physique et psychique, s'accompagnant de dystrophies diverses — hypoplasie de l'appareil génital, malformation cardiaque. — Le visage présente un type pseudo-mongoloïde avec épicanthus léger, racine du nez aplatie.

Ce qui domine, est la pâleur intense cireuse qui n'a fait que s'accroître depuis la naissance.

L'examen somatique mettra en évidence un fait clinique important : il n'y a aucune hypertrophie, ni du foie, ni surtout de la rate. Les ganglions ne sont non plus pas augmentés de volume. On ne note jamais de diathèse hémorragique.

L'examen du sang montre :

— L'intégrité absolue de la série blanche et des plaquettes.

— Une anémie hypochrome grave, les hématies sont toujours en dessous de 2.000.000.

Le taux de l'hémoglobine est très bas entre 20 et 30 %, il existe une anisocytose et une poikilocytose marquée.

— L'absence de signes de régénération sanguine :

Pas d'érythroblastes, ni myéloblastes, les hématies à granulations vitales disparaissent rapidement et d'une façon complète. Aucune polychromasie.

— L'absence de tout signe d'hémolyse : la résistance globulaire est normale. Le taux de bilirubine de sérum n'est pas augmenté. Les urines sont normales, l'urobilinogène n'est pas augmentée, il n'y a pas d'urobiline.

— Les temps de saignement et de coagulation normaux.

L'examen de la moelle osseuse confirme le type aplastique de cette anémie.

Dans la moelle :

— La leucopoïèse est normale.

— Les cellules réticulées sont plus abondantes que de coutume.

— L'érythropoïèse est nettement diminuée au taux de 10 % au lieu de 30 à 35 %.

— On note la présence de cellules médullaires géantes.

Cette anémie ainsi constituée va évoluer progressivement vers une aggravation fatale. L'enfant devient inerte, apathique, son développement corporel et intellectuel se ralentit de plus en plus.

Aucune médication ne put, jusqu'à présent, enrayer cette évolution qui était toujours mortelle. Le fer, le foie, diverses thérapeutiques endocriniennes sont sans effet. Seules les transfusions améliorent momentanément l'anémie, mais leurs effets s'épuisent au fur et à mesure que l'évolution se poursuit. Dernièrement, M. Esser, comme nous venons de le voir, a pu guérir par injection de sang du cordon un enfant atteint de ce syndrome.

En résumé, l'anémie Benjamin est une anémie hypochrome arégénérative, sans troubles de la leucopoïèse, sans signe d'hémolyse, s'accompagnant de modifications importantes du développement psychomoteur de l'enfant. Son évolution non influencée par la thérapeutique habituelle des anémies : se fait progressivement vers la mort en deux ou trois ans au maximum.

Tous ces caractères en font un syndrome clinique très net pour lequel se pose rarement un diagnostic différentiel. L'aspect extérieur de ces enfants lorsqu'ils sont vus à quelques mois, avec leur faible constitution, leur épicanthus, leur aplasie testiculaire, pourrait en imposer pour une anémie pernicieuse familiale, type Fanconi. Mais celle-ci apparaît plus tard, revêt le caractère familial, s'accompagne d'hémorragies, survient après une infection, la formule sanguine est différente : Anémie hyperchrome avec leucopénie et thrombopénie.

Le caractère aplastique avec absence d'érythroblastose sanguine de l'anémie de Benjamin, la différencie nettement d'autres anémies s'accompagnant de malformations osseuses, telles que l'anémie type Cooley et l'ostéopétrose ; de même que l'anémie causée par les myélomes où existe

une albuminurie spéciale décrite par Bence J., et une sédimentation accélérée qui n'existe pas ici.

Il faut reprendre les traits essentiels de cette anémie pour essayer d'en dégager quelques données pathogéniques.

Les conditions d'apparition de la maladie ne font que souligner notre ignorance de sa cause.

Mais c'est l'étude du sang, principalement celle de la moelle qui nous renseigne. L'anémie ne provoque aucune hématopoïèse du type fœtal précoce ou tardif : cliniquement, en effet, on ne constate aucune hypertrophie ni du foie, ni de la rate, pas plus que la présence dans le sang de globules rouges de forme jeune. Le foie et la rate ne possèdent donc plus la possibilité de procéder à l'hématopoïèse.

Mais, fait capital, l'hématopoïèse pathologique est médullaire. La moelle a perdu la propriété d'élaborer des globules rouges. Elle ne présente pas de signes de réaction active en face de l'anémie, le nombre de réticulocytes ne dépasse pas le taux normal alors qu'en présence d'une moelle anémique, on devrait trouver une réticulose plus marquée.

De plus, les cellules réticulées sont en nombre excessif. Or, durant la vie fœtale, ce sont les cellules souches des érythroblastes. Ici, elles apparaissent arrêtées dans leur développement, incapables d'aboutir à la formation en nombre convenable d'érythroblastes. On peut parler d'une dysplasie du tissu réticulaire de la moelle entraînant secondairement une anémie.

Mais il ne semble pas s'agir d'une dysplasie irrémédiable, irréversible de la moelle. Comme le montre l'observation rapportée par M. Esser, elle est capable de reprendre son fonctionnement normal. Quelle est la substance contenue dans le sang fœtal, capable d'accélérer l'érythropoïèse et qui, on ne sait pour quelle cause, n'ap-

paraît pas durant le développement fœtal de ces enfants? Ceci appartient au domaine de l'hypothèse.

L'anomalie du développement, l'aspect mongoloïde, le retard physique et psychique, apparaissent alors comme la conséquence de l'anémie, puisqu'elles disparaissent avec elle ; elles ne représentent pas, comme le pensait Benjamin, des malformations concomitantes de l'anémie.

II. — ANÉMIE APLASTIQUE DE STRANSKY

Nous ne voulons pas discuter ici la question des anémies dites par Stransky aplastiques ou arégénatives. Pour cette distinction, il se base sur le fait que certaines anémies du nouveau-né n'évoluent pas avec érythroblastémie sans qu'il y ait réellement troubles dans l'activité de la moelle osseuse. Aussi, avec Lehndorff, nous refusons, nous à lui reconnaître son caractère arégénératif. Il est bien certain que de nombreuses anémies du nouveau-né évoluent sans érythroblastémie ; elles n'en sont pas pour cela aplastiques. Tout dépend du sens que l'on donne à la présence des érythroblastes dans le sang. Nous y reviendrons ultérieurement.

Pour Stransky, ces anémies sont les plus fréquemment rencontrées et malgré leur caractère arégénératif, elles ont une évolution très favorable.

Récemment (1937) Herbert Von Jaschke reprend cette question. Passant en revue les diverses manifestations de l'anémie congénitale du nouveau-né, il remarque « qu'une partie des cas n'a montré aucun signe de régénération dans la formule sanguine, présentant ainsi une ressemblance certaine avec l'anémie aplastique d'Erlich ». Cependant, remarquant que ces formes guérissent très souvent toutes seules, il ajoute : « il existe des différences certaines de sorte que l'anémie du nouveau-né n'est en aucune manière identique à l'anémie aplastique ». L'ané-

mie du nouveau-né semble reposer exclusivement sur une hypo-fonction du système érythropoïétique, de plus, il existe très souvent de la leucocytose. Tandis que l'anémie aplastique représente une atrophie de la moelle osseuse, il s'agit ici d'une torpidité de la moelle osseuse.

Cette anémie sans érythroblastes doit donc être nettement différenciée des anémies véritablement aplastiques. Il est très regrettable que le même terme d'aplastique ou d'arégénérative englobe deux variétés entièrement différentes.

— V. Jaschke, continuant son étude, distingue nettement cette forme « faussement aplastique » d'anémie du nouveau-né de la forme érythroblastique. Ces deux formes auraient une pathogénie différente. Pour lui, « le type aplastique est une forme autonome, tandis que l'érythroblastie représente un sous-groupe des érythroleucoblastoses ». Au point de vue pathogénique, il s'agit pour le type aplastique d'une insuffisance du système hématopoïétique, tandis que pour l'autre forme, V. Jaschke parle d'une dégénération. Un autre fait les différencie encore, alors que cliniquement l'évolution est la même, l'anémie aplastique serait véritablement primaire, l'érythroblastique secondaire en ce sens que ce serait l'érythroblastose qui est primaire et l'anémie secondaire. Nous reviendrons sur tout ceci lorsque nous essayerons de dégager la valeur de l'érythroblastose dans les anémies des nouveau-nés.

III. — ANÉMIE HYPOGÉNÉRATIVE AVEC MÉTAPLASIE MÉDULLAIRE

A nouveau, en 1938, Willi pose le problème de ces anémies aplastiques. Il les nomme hyporégénératives. Elles sont pour lui caractérisées cliniquement par de la pâleur, l'absence d'hypertrophie hépato-splénique, et des ganglions lymphatiques. Du point de vue hématologique

on ne note aucun signe de régénération : les réticulocytes ne sont pas augmentés, il n'y a pas de polychromasies, peu ou pas d'érythroblastoses. Ces anémies à évolution par ailleurs favorable ne réagissent pas au traitement habituel (transfusions, hépatothérapie, médication martiale).

Mais, le travail de Willi offre un autre intérêt : cet auteur rapporte plusieurs observations où durant l'évolution d'une anémie hyporégénérative on a vu dans la moelle osseuse apparaître un très grand nombre de lymphocytes. Dans ce cas, les cellules médullaires sont pour la plupart des cellules lymphoïdes.

Or, la présence à l'état normal de lymphocytes dans la moelle osseuse est mis en doute par les spécialistes de la question tel que Hellemann.

Se basant sur l'observation de la moelle de sept nourrissons non anémiques, Willi arrive à un taux de 17 à 32 % de lymphocytes, Katsuji et Kato trouvent un taux de 24 % chez cinq nourrissons, le taux diminuerait chez les enfants plus âgés.

Parmi les observations rapportées par Willi, d'anémies hyporégénératives avec métaplasie lymphoïde de la moelle, trois sont des anémies des prématurés, une, une anémie alimentaire ; le premier cas concerne un nouveau-né, et il s'agit d'une anémie primaire. Il nous paraît intéressant de la rapporter ici car ces faits ont été jusqu'alors rarement rencontrés. Nous ne savons pas dans quel cadre existant d'anémie le faire rentrer.

OBSERVATION DE H. WILLI

Anémie hyporégénérative chez un nouveau-né

Rose-Marie F..., née le 27 janvier 1937. La mère avait eu pendant la grossesse des vomissements de plus en plus violents avec perte de poids et pâleur assez marquée. 6 jours avant l'accouchement hémorragie peu intense, comme des

règles peu marquées. On fait une césarienne à cause de la toxicose gravidique et du décollement prématuré du placenta.

Poids de naissance : 2.500 grammes.

A 19 jours on amena l'enfant à la pouponnière cantonale. Aspect pâle, oreilles blanches et transparentes, extrémités des doigts et muqueuses pâles, pas de coloration jaune de la peau, légère hypertonie. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Suffusions sur la cuisse gauche et sur le dos du pied provenant du traumatisme obstétrical.

Urines : albumine ;+

urobilinogène à la chaleur faiblement +;

quelques cellules épithéliales et leucocytes dans le culot.

Pendant le séjour à l'hôpital aspect pâle. Très bon état général, augmentation de poids, l'alimentation au lait de femme étant très bien supportée.

Examen de sang :

Hémoglobine : 63 % (Sahli).

Hématies : 2.840.000.

Leucocytes : 11.200.

Formule leucocytaire :

Métamyélocytes : 2,5 %.

Cellules à bâtonnet : 3,5 %.

Polynucléaires : 19,5 %.

Eosinophiles : 4,5 %.

Basophiles : 1,0 %.

Monocytes : 5,0 %.

Lymphocytes : 64,0 %.

Après une légère augmentation de l'hémoglobine chute progressive jusqu'à 57 % malgré une médication intense au fer et à la vitamine C. Après administration de solution de Fowler, le taux augmente puis retombe encore. Après Hepatrat une nouvelle mais unique augmentation. La courbe des hématies se comporte comme celle de l'hémoglobine. Les hématies présentent une anisocytose marquée ; elles sont en partie normo ou hypochromatiques, on ne trouve qu'une fois un normoblaste. Pas de polychromasie ; au cours de la dernière augmentation seulement on trouve des polychroma-

tophyles et des réticulocytes plus nombreux jusqu'à 42 0/00. Autrement le nombre des réticulocytes oscillaient entre 16 et 17 0/00. Les trombocytes sont toujours nombreux, la résistance se trouve au 31 mars entre 50 et 36.

Ponction tibiale :

Date	24 mars	31 mai
Cellules réticuliales	—	—
Paramyéloblastes	1 4/6	1,4
Promyélocytes	1 2/6	2,6
Myéloblastes	3 1/6	3,2
Myélocytes à 1/2 maturés.	—	6,4
Myélocytes	3 1/6	,3,8
Métamyélocytes	4 1/6	6,6
Cellules à bâtonnets	8 1/6 19 4/6	1,2 12,2
Polynucléaires	7 4/6	0,6
Myélocytes éosinophiles ..	1 3/6	1,2
Autres éosinophiles	2 2/6 3 5/6	1,2 2,4
Basophiles	2/6	—
Monocytes	3 5/6	1,6
Petits lymphocytes	44 4/6	44,0
Gros lymphocytes	7 1/6 51 5/6	5,4 49,5
Proérythroblastes	3/6	1,8
Erythroblastes basophiles .	1	3,2
Erythroblastes polychro- mathophiles	4 2/6 10 2/6	13,0 20,80
Erythroblastes orthochro- matiques	4 3/6	1,8
Mitoses d'érythroblastes ..	—	1,0

Dès la première ponction, on est frappé par le nombre élevé de « lymphocytes ». Relativement peu d'érythroblastes. La deuxième ponction faite pendant la crise réticulocytaire révèle un nombre toujours élevé de « lymphocytes ». Les érythroblastes sont peu nombreux. Les formes jeunes prédominent, il y a surtout un grand nombre de proérythroblastes et de mitoses d'érythroblastes.

Il s'agit donc en résumé d'une anémie hyporégérative chez un enfant de 19 jours né par césarienne par suite des symptômes d'intoxication gravidique de la mère et décollement de placenta. Pas de guérison malgré une médication intense par le fer, le rodoxon et l'arsenic, et une alimentation de choix, l'Hépatrat provoque une amélioration apparente. L'érythropoïèse semble inhibée dans la moelle osseuse. Les « lymphocytes » sont excessivement nombreux.

Rejetant comme cause la toxicose gravidique et les hémorragies du placenta prævia, l'auteur conclut à une anémie primaire, traduction d'une hématopoïèse déficiente.

On pourra contester la nature lymphoïde de ces cellules. L'auteur n'est du reste pas entièrement affirmatif à ce sujet. Morphologiquement, ces cellules ne se distinguent en rien des lymphocytes : « un très petit nombre seulement peut être considéré comme cellules réticulaires lymphoïdes, selon Rohr. La plupart sont de petites cellules rondes pauvres en granulations polychromatiques. On trouve en plus un petit nombre de cellules plus grosses, également pauvres en plasma, mais de structure plus fine avec parfois des nucléoles qui peuvent être considérées comme des formes préalables des petits lymphocytes. On trouve aussi des cellules avec mitoses des noyaux ». Mais la localisation de ces cellules est anormale, elle se fait sans ordre : éparses dans tout le parenchyme et non groupées autour des vaisseaux.

D'où proviennent ces cellules ? Ont-elles été apportées par le sang ou viennent-elles du système réticulo-endothélial. Ceci reste obscur.

Cette métaplasie lymphoïde en regard de l'érythropoïèse inhibée, est d'interprétation difficile. L'auteur invoque la possibilité d'un facteur endocrinien.

Il nous a paru intéressant de rapporter ces faits et il serait souhaitable pour pouvoir s'éclairer davantage, que de tels examens soient plus fréquemment pratiqués en cas d'anémie du nouveau-né.

II. — ANEMIE PRIMAIRE PLASTIQUE

Historique

L'histoire des anémies primaires congénitales du nouveau-né est de date récente puisqu'on doit la faire remonter au cas publié en 1919 par Ecklin.

C'est à tort que les auteurs américains disent que ces anémies ont déjà été signalées par Finkelstein et Lichtenstein. Ce dernier publia, en 1917, une étude sur l'hématologie des prématurés, où il remarque qu'on n'a pas encore observé des cas certains d'anémie congénitale. C'est bien la publication d'Ecklin qui est la première où l'anémie est décrite comme celle d'un nouveau-né.

Il s'agit d'une fille, la septième de la famille. Auparavant, un nouveau-né est mort d'ictère grave à 17 jours. Chez l'enfant apparaît, 24 heures après la naissance, un ictère assez prononcé qui, en huit jours, fait place à une anémie sévère. On trouve 2.500.000 globules rouges, 40.000 globules blancs, le taux de l'hémoglobine est à 32 % et on note la présence de nombreux érythroblastes. Le foie et la rate sont hypertrophiés. L'état général n'est nullement atteint. La guérison survient d'elle-même en cinq mois.

Durant quatre ans, cette publication demeure sans écho.

En 1924, en Amérique, Donnaly publie un nouveau cas différent du précédent par l'absence de l'ictère. De plus, ce cas apparaît à l'état sporadique dans une famille entièrement saine.

Pour bien des auteurs, le cas d'Ecklin représente un cas d'ictère grave à forme atténuée ; aussi considèrent-ils le cas de Donnally comme le premier authentique d'anémie primaire du nouveau-né.

La même année, en Allemagne, Süssstrunk observe des faits analogues, mais c'est le premier cas où l'érythroblastose sanguine ait fait défaut. Il y eut décès et l'autopsie ne montra aucune activité hématopoïétique anormale du foie et de la rate.

Dans les années suivantes, de nombreux cas furent publiés, principalement en Amérique. En 1931, on compte 19 cas en tout, dont 10 en langue anglaise. Il faut citer les noms de Sandford (1925), Schleussing (1926), Franck, Foote, Bonar (1926), Canino (1927), Ehrman (1929), Greenthal (1930), Happ (1930), Gilson et Sappington (1930), Blackfan, Abt.

Dans le cas de Schleussing, il y eut décès et l'auteur rapporte une autopsie complète. Parmi ces cas, plusieurs sont contestés : ceux de Foote, Ehrmann, Greenthal, Happ.

Toutes ces publications permettent de préciser peu à peu l'allure clinique de l'affection, cependant avec l'étude plus attentive des altérations sanguines est apparue la non-homogénéité du matériel.

C'est Stransky qui, en 1931, mit l'accent sur ceci. Il distingue parmi les cas publiés deux formes. Une forme qu'il appelle aplastique ou arégénérative, car il n'existe pas d'érythroblastose sanguine ; ce serait la plus fréquente et la plus bénigne. L'autre avec érythroblastose à allure clinique plus sévère est beaucoup plus rare.

En 1932, une nouvelle phase s'ouvre dans l'histoire des anémies des nouveau-nés avec l'observation de Diamond, Blackfan et Baty. Dans une même famille, s'observe la succession d'un cas d'ictère grave mortel et d'une anémie du nouveau-né. Une autre observation des mêmes auteurs, relate l'histoire d'une famille où se sont déroulées successivement quatre grossesses normales ; cinquième grossesse, ictère suivi d'anémie, décès en deux semaines ;

sixième grossesse, anémie après léger ictère, guérison par transfusion ; septième grossesse, pâleur sept heures après la naissance, anémie guérie par transfusion ; huitième grossesse, ictère grave avec ictère nucléaire, guérison.

D'autres cas analogues furent publiés par Séger et Stoef-fer, Geschvisser, Bonar, Bernet et Smith, M. Mackay et O'Flynn.

De tout cela il ressort que l'anémie revêt un caractère familial. Plusieurs cas d'anémie survenant dans une même famille et par ailleurs alternance dans certaines familles, d'anémie avec ictère grave.

Dès cette époque, Diamont, Blakfan et Baty admirent que l'anasarque fœto-placentaire, l'ictère grave et l'anémie congénitale du nouveau-né ne sont que trois aspects d'une même maladie. L'alternance dans une même famille de l'anasarque et de l'ictère grave étaient connues depuis les études de Von Giercke ; Diamont, Blakfan, Baty signalent donc celles de l'ictère et de l'anémie.

Complétant cela, Pasachoff et Wilson publient, en 1936, leur première observation où dans la même famille on observe la succession d'un cas d'anasarque et d'anémie.

En 1935, Manheimer, sans nier complètement ces faits remarque qu'ils représentent l'exception : « l'anémie doit être considérée comme primitive, exception faite de l'opinion soutenue par Blakfan, Diamont et Baty, et par Péhu et ses collaborateurs on considère en général que l'anémie du nouveau-né est bien séparée de l'anasarque congénitale avec érythroblastose et de l'anémie de l'ictère grave familial... On ne peut nier qu'il existe des exemples isolés où plusieurs cas de cette affection sont rencontrés dans la même famille, mais le plus grand nombre des cas sont sporadiques. »

Abt, passant en revue les cas publiés, remarque qu'à cette époque, neuf cas familiaux ont été rapportés sur trente-deux cas d'anémie du nouveau-né.

Cette même année 1935, Cohen reprend le problème de l'érythroblastose dans les anémies. « L'érythroblastose est-elle la base et le composant indispensable de tous les

cas d'anémies primitives du nouveau-né ? » Il en arrive à des distinctions analogues à celles de Stansky, à la description de deux formes cliniques.

Salomonsen publie, en 1936, deux cas d'érythroblastose pure sans autres manifestations cliniques ; fait qui fut signalé par C. de Lange. Il met ainsi en évidence le dernier type clinique que peut revêtir l'érythroblastose chez le nouveau-né.

En France, cette question des anémies du nouveau-né fut spécialement bien étudiée depuis 1934 par l'Ecole lyonnaise. MM. Péhu, Noël, Trillat, Brochier, y ont consacré de nombreux travaux. A Paris, il faut citer les travaux de Cathala, et plus récemment ceux de M. Lelong.

En Italie, Di Guglielmo, Storti, Pincherle, Fornana, Dandi, apportèrent des données intéressantes basées sur des études hématologiques très serrées des caractères « cito-évolutifs » des cellules sanguines.

De nombreux et très importants travaux ont paru en langue allemande. Il faut citer en premier lieu ceux de Lehdorff, de Vienne, d'une part, et ceux de C. de Lange, d'autre part ; ainsi que ceux de Bernheim-Karrer, et plus récemment ceux de Debler et de H. Willi.

Comme on vient de le voir, dès 1935 se posent les différents problèmes qui, durant les années suivantes, vont orienter les recherches. Que représente l'érythroblastose constatée parfois, mais de façon inconstante, dans les anémies des nouveau-nés ?

Quelle relation existe-t-il plus spécialement entre l'ictère et l'anémie ?

Comme le soulignait déjà Mannheimer, « une étude plus serrée des cas montre qu'il ne peut exister un tableau uniforme de la maladie ».

Des travaux des auteurs contemporains que nous venons de citer se dégage le besoin de mettre de l'ordre dans la question. Ils en arrivent peu à peu à la distinction de

plusieurs formes cliniques d'anémie du nouveau-né. Ceci n'est toutefois qu'une étape de plus, car bien des choses restent mystérieuses, bien des faits se présentent encore comme aberrants. De plus, les opinions continuent à diverger sur bien des points, tels celui de l'érythroblastose dans les anémies.

I. — Anémie liée à la « triade érythroblastique » type Ecklin

Nous l'avons vu, ce sont Diamont Blakfan et Baty qui signalèrent les premiers, la relation étroite qui lie certaines anémies des nouveau-nés à l'anasarque fœto-placentaire et à l'ictère grave. D'autres observations vinrent par la suite confirmer ceci. Il semble donc tout à fait légitime de décrire une forme spéciale d'anémie du nouveau-né liée à la « Triade érythroblastique ». Le premier cas authentique, à l'abri de toute critique, est celui rapporté en 1919 par Ecklin, aussi cette affection est décrite sous le nom d'anémie type Ecklin.

Les antécédents héréditaires des enfants atteints de cette affection n'offrent rien de particulier. Il convient de souligner que les parents sont entièrement sains et ici comme pour les deux autres formes d'érythroblastose périnatales, exempts de syphilis. Par contre, l'histoire obstétricale de la mère est souvent chargée. On relève de nombreux avortements, surtout des cas d'anasarque fœto-placentaire, ictère grave ou d'anémie. C'est l'alternance ictère et anémie qui est le plus couramment observée.

La grossesse évolue à terme et au moment de l'accouchement tout se passe dans les conditions habituelles. L'enfant naît normal, bien constitué, exempt de toute malformation. Le placenta a ici un volume normal, contrairement à ce qu'on constate dans l'ictère et surtout l'anasarque. Le liquide amniotique est le plus souvent de co-

loration normale. Parfois, déjà, cependant quand l'anémie survient après un ictère on note sa couleur jaune ainsi que celle du vernix caseosa.

En effet, le début de l'affection se fait suivant deux éventualités. Très fréquemment, l'anémie succède à l'ictère. Celui-ci est assez prononcé, il peut apparaître assez tôt, mais ne revêtira pas, même dans les cas où il est particulièrement accusé, comme ceux d'Ecklin et Hotz, le caractère de gravité que nous lui connaissons pour l'ictère grave. L'enfant, qui parfois peut paraître assez affecté par cet ictère, ne se présente jamais comme un malade ; il n'est jamais amorphe, apathique, comme inapte à la vie, ainsi qu'on le voit dans l'ictère grave. L'ictère ira en s'atténuant peu à peu et fera place à l'anémie qui devient plus évidents vers le douzième ou le quinzième jour.

Dans d'autres cas, l'anémie s'installe d'emblée sans période ictérique préalable. Quelle est alors sa date exacte d'apparition, c'est assez difficile à préciser : certains auteurs ont constaté la pâleur dès la naissance ; pour d'autres, elle n'apparaîtrait qu'au bout de quelques jours. En fait, l'anémie s'installe progressivement durant la première semaine. C'est la pâleur qui attire l'attention. En effet, ces enfants se développent normalement, ils boivent bien, dorment calmement, ne présentent pas de fièvre. Ils n'ont presque pas l'air malade.

La pâleur persistante conduit à un examen complet du nouveau-né. Cet examen est assez pauvre. Il met cependant en évidence une hypertrophie à peu près constante du foie et de la rate. Cette hypertrophie est dans quelques cas assez considérable, la rate ayant pu être trouvée au niveau de l'ombilic. La consistance de ces organes n'offre rien de particulier, on ne note pas d'hypertrophie ganglionnaire. Le reste de l'examen est négatif. Le cœur, les poumons, le système nerveux fonctionnent normalement. Quelques œdèmes ont été notés parfois et rarement des

hémorragies ; habituellement l'anémie évolue sans diathèse hémorragique.

L'examen du sang va apporter des éléments importants. On constate une anémie sévère, le plus souvent en dessous de 2.500.000, pouvant descendre en dessous de 1.000.000 ; deux cas ont été signalés où le nombre des globules n'atteignait pas 500.000. Le taux de l'hémoglobine est très bas, les chiffres oscillent entre 8 % et 40 %. Quant à la valeur globulaire, les avis divergent fortement. Certains auteurs en font une anémie hyperchrome ; d'une façon générale, la valeur globulaire oscille autour de l'unité, en lui restant le plus souvent inférieure.

Le nombre des globules blancs est presque constamment augmenté jusqu'à 40.000 et parfois plus. La formule montre la présence de formes jeunes, myéloblastes et myélocytes.

Ce qui est le plus caractéristique de l'affection est l'intense érythroblastose qui l'accompagne. Elle n'est toutefois pas aussi importante que celle que l'on rencontre dans l'ictère grave, ni surtout dans l'anasarque. Elle atteint ici normalement le taux de 17 à 20 pour cent globules blancs. Dans le cas de Schleussing, elle fut bien plus considérable, de 190 pour 200 globules blancs. Ces érythroblastes sont pour la plupart polychromatiques, on rencontre cependant des formes encore plus jeunes basophiles.

Il existe quelques cas comme celui de Süssstrunk où l'érythroblastose fait défaut.

Quelques mégalo blastes ont été signalés.

Outre l'érythroblastose et indépendante d'elle, on note la présence de réticulocytes. Normalement, chez le nouveau-né, on les rencontre au taux de 10 à 15 0/00 des globules rouges ordinaires. En cas d'anémie, on relève des taux de l'ordre de 20 à 25 0/00 et même davantage : 32 0/00 dans un cas. Ils sont particulièrement abondants au début de la reglobulisation.

Lorsque l'anémie a succédé à un ictère on note des signes d'hémolyse. La réaction de Van Der Bergh est posi

sitive dans le sérum sanguin. Dans les urines, on peut mettre en évidence une urobilinogénèse accrue ainsi que la présence d'urobiline.

La résistance globulaire a été trouvée normale, ainsi que les temps de saignement et de coagulation.

Contrastant avec cette intense perturbation sanguine, l'état général reste bon. Durant les premiers jours, la pâleur va en s'accroissant, mais le nouveau-né ne présente toujours aucun signe de souffrance. Le turgor est bon, la fontanelle normalement tendue, jamais de fièvre. La courbe de poids est normale. Peu à peu l'équilibre sanguin se rétablit, les érythroblastes disparaissent, la reglobulisation se produit, la rate diminue de volume ; la pâleur disparaît. Cette évolution se fait spontanément en quelques mois, 6 à 7 environ. Elle est hâtée par les transfusions sanguines, et une thérapeutique anti-anémique classique.

Cependant, le pronostic n'est pas toujours favorable et on trouve quelques cas, rares il est vrai, où il y a décès. Dans ces cas, l'issue fatale ne se fait pas attendre longtemps et survient toujours dans les dix premiers jours de l'évolution. Ce délai passé, l'enfant peut être considéré comme devant sûrement guérir.

Le pronostic est difficile à établir dès le début. Il ne semble pas qu'il existe un rapport entre l'évolution favorable ou non et le taux de l'anémie, ni non plus celui de l'érythroblastose.

Dans les cas où l'autopsie a été pratiquée, elle n'apporte pas des renseignements pouvant expliquer la pathogénie de l'affection. On trouve un état anémique de tous les viscères qui sont très pâles. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Le fait le plus caractéristique est la présence de multiples foyers hématopoïétiques aberrants. Schleussing les signala le premier ; ils furent rencontrés ensuite par d'autres auteurs. Schleussing en décrivit, non seulement dans le foie et la rate, mais aussi dans la moelle

osseuse, les reins, les poumons, les surrénales, et jusque le grand épiploon. Il s'agit donc là d'un phénomène qui déborde la simple persistance d'une hématopoïèse de type fœtal.

En effet, si le foie, la rate et la moelle osseuse participent normalement chez le fœtus à l'hématopoïèse, les reins, les poumons, les surrénales, n'ont jamais participé à cette fonction. Cette hyperplasie aberrante du système hématopoïétique est très spéciale et caractéristique de l'affection.

Par ailleurs, l'hémossidérose viscérale a été signalée.

On sait que des faits identiques ont été décrits par Schridde dans l'anasarque fœto-placentaire et qu'ils furent retrouvés dans l'ictère grave familial.

En résumé, cette anémie liée à la triade érythroblastique nous apparaît comme caractérisée le plus souvent par « un ictère d'intensité et de durée variables, un haut degré d'érythroblastose et une hypertrophie du foie et de la rate, tout ceci reposant sur un trouble grave de l'hématopoïèse ».

Il convient de souligner encore son caractère familial et le fait qu'elle représente le dernier anneau des érythroblastoses périnatales, comme le dit Lehndorff.

Cette forme d'anémie pose le problème des rapports entre l'anémie et l'ictère grave. Jusqu'à quel point l'ictère qui précède les anémies ne serait-il pas un ictère grave de forme atténuée ; où certaines anémies s'accompagnant d'ictère à allure spécialement grave ne seraient-elles pas des cas d'ictère familial ? On sait que par exemple pour Mannheimer, le cas d'Ecklin pourrait bien être un ictère grave familial. Aboth et Aboth considèrent celui de Süssstrunk comme un ictère grave certain.

Lehndorff pose nettement le problème : « Il est, dit-il, dans certains cas impossible de savoir si l'anémie a existé dès le début ou si elle s'est installée peu à peu comme séquelle de l'ictère ».

On sait que, tout comme l'érythroblastose, mais évidemment d'une tout autre signification, l'anémie se setrouve dans les trois formes d'érythroblastoses périnatales. Elle est très peu marquée dans l'anasarque, car, étant donné l'évolution rapidement fatale de la maladie, dans les rares cas où il y a survie, elle n'a pas le temps de s'installer. Dans l'ictère grave, elle est déjà plus importante, et en pratique tout cas d'ictère grave authentique s'accompagne d'anémie. Mais celle-ci, à cause du caractère dramatique de la scène clinique, reste au deuxième plan.

Cependant, on a actuellement tendance à individualiser des formes plus bénignes, plus frustes d'ictère grave, où les signes d'anémie prennent de plus en plus d'importance. Ces cas représentent ce que Fanconi appelle : « les ictères graves non mortels » et que Lehndorff propose d'appeler les « anémies post-ictériques du nouveau-né ». Il est certain que dans les cas publiés d'ictères graves avec guérison, une fois l'ictère guéri, les nouveau-nés continuent à présenter une anémie intense.

Il existe d'autre part des cas comme ceux de Süssstrunck, Hotz, Ecklin, Noll, où l'ictère présente une évolution particulièrement prolongée et sévère.

L'ictère et l'anémie ne doivent donc pas être trop séparés l'un de l'autre. Ce sont bien deux formes cliniques des érythroblastoses périnatales ; mais on ne doit plus les considérer comme entièrement indépendantes l'une de l'autre. Toutes les formes semblent possibles entre l'ictère grave classiquement décrit avec son allure très spéciale, son apparition précoce, sa teinte très foncée, l'état d'apathie croissante avec souvent association de phénomènes nerveux et son évolution le plus souvent fatale, et la forme pure d'anémie congénitale survenant en l'absence de tout ictère et caractérisée par sa pâleur et son hypertrophie hépatosplénique.

Des cas comme celui de Debler, que nous rapportons plus loin, sont beaucoup plus difficiles à classer, car il

s'agit d'anémie sporadique, non familiale, que l'on ne peut rattacher à la triade érythroblastique, et qui survint après un ictère particulièrement intense.

On ignore encore tout de la pathogénie de l'anémie d'Ecklin, comme du reste de celles des autres formes d'érythroblastose du nouveau-né.

Les seules conditions étiologiques certaines sont le caractère familial de l'affection et son alternance fréquente avec l'ictère grave, beaucoup plus rare avec l'hydropisie fœto-placentaire, son indépendance absolue avec la syphilis.

De multiples causes ont été invoquées ; mais aucune ne semble justifier par une analyse attentive des faits.

Certains auteurs parlent de « débilité essentielle du système hépatopoiétique », « d'épuisement précoce des réserves de sang ». Cela ne signifie pas grand'chose et de toute façon ne fait que reporter un peu plus loin le problème.

Les grossesses répétées avec avortements ont été considérées comme favorisant l'apparition ultérieure de l'anémie. Les observations ne justifient nullement une telle remarque, valable peut-être tout au plus pour le cas de Süssstrunk. Il en est de même d'une déficience hormonale résultant de l'âge avancé de la mère, comme le signalent Jagunda et Asher : les faits démentent cela d'eux-mêmes. Fanconi invoque l'effet d'une toxicose gravidique ; Parsons des facteurs nutritifs.

Happ pense à la tuberculose et à l'asphisie de l'enfant. Elles eurent peut-être une influence dans son cas, mais justement leur présence fait hésiter à considérer ce cas comme une anémie primaire authentique.

On parle aussi de réaction allergique. Tout ceci ne fait pas beaucoup avancer la question.

Plus intéressantes sont les constatations que l'on peut faire dans les familles où il y a des remariages. Ainsi les observations de Bonar et Smith : les deux nouveau-nés

atteints d'anémie et suivis en 1927 et 1933 ont la même mère, mais le père est différent.

Tout récemment, en 1941, Launay, Schneider et Umdenstock rapportent un « nouveau cas de syndrome ictéro-anémique du nouveau-né » (remarquons l'emploi de ce terme).

Il s'agit d'un enfant d'une famille ictérique qui présentait successivement du subictère avec forte érythroblastose (50.000 au mm³) et une anémie grave guérie par transfusion.

Cette érythroblastose était à son maximum dans le sang du cordon. Elle fut constatée le deuxième jour dans la moelle osseuse. Or, la mère de cet enfant a successivement épousé trois maris. Des deux premiers elle eut des enfants normaux ; du troisième mariage naquirent successivement deux enfants ictériques morts les deuxième et troisième jour, puis un mort-né et un avortement au sixième mois et en dernier l'enfant dont l'observation est rapportée. On ne peut pas ne pas penser à une origine paternelle de l'affection.

Plusieurs faits de ce genre furent aussi rapportés par Bernheim-Karrer.

Donc il semble bien qu'un des géniteurs soit en cause, tantôt le père, tantôt la mère, isolément. Nous touchons là à la théorie germinale des érythroblastoses périnatales. Il y aurait altération congénitale de l'être par altération de l'un des germes, ovule ou spermatozoïde, qui entraîneraient une perturbation dans le développement de l'érythropoïèse embryonnaire et fœtale, suivant l'importance de cette altération on aura affaire à une forme ou à une autre.

Une autre question se pose, à savoir la valeur à attribuer à l'érythroblastose sanguine dans l'anémie du nouveau-né ; ce phénomène « fascinant », comme dit Lehdorff. Les avis sont partagés.

Une remarque s'impose : cette érythroblastose ne semble

nullement constitutionnelle, elle ne traduit pas une altération fonctionnelle du tissu sanguin formateur. Très importante à la naissance, elle disparaît totalement après la guérison. Elle est donc essentiellement réversible.

Pour la plupart des auteurs, Lehndorff, Rautman, Gierke, Ku et Li, elle est la traduction d'une perturbation survenue dans l'érythropoïèse ; les globules rouges n'arrivent pas à maturité, ils sont inaptes fonctionnellement, les pertes sanguines ne peuvent plus être normalement réparées et l'anémie s'ensuit ; l'érythroblastose apparaît comme la cause de l'anémie qui est alors secondaire. Schridde, de Lange n'admettent pas cela : pour eux elle apparaît comme phénomène réparateur d'une anémie du type hémolytique.

Il ne faut pas attacher à l'érythroblastose une place trop prépondérante ; elle n'a rien à faire avec l'essence même de la maladie ; elle n'est, comme l'indique Yllpoï, que « l'expression d'une forme particulière suivant laquelle les organes hémopoïétiques du nouveau-né répondent aux facteurs nocifs ».

Nous ne voulons ici que soulever ce problème, nous y reviendrons ultérieurement.

II. — L'anémie aiguë curable

Cette variété d'anémies du nouveau-né a été tout récemment individualisée et décrite en France par M. Lelong. Il l'a dénommée anémie aiguë curable, car, « cette appellation purement clinique a, dit-il, l'avantage d'affirmer l'autonomie du syndrome sans préjuger sa pathogénie encore inconnue ».

Passant en revue les cas d'anémie du nouveau-né publiés dans la littérature, Lelong en compte une trentaine pouvant être rattachés à cette nouvelle forme clinique. Il s'agit donc encore de faits rares. En France trois observa-

tions ont été jusqu'ici publiées : deux de M. Lelong en 1938 et 41 de Hallé en 1938.

Il s'agit toujours d'enfants sans antécédents pathologiques familiaux. Les parents sont sains. Aucun autre cas soit d'anémie, soit d'érythroblastose « périnatale » chez les autres enfants ; la grossesse a toujours une évolution normale sans aucun accident toxique.

L'enfant naît à terme, bien constitué. Il s'agit de beaux enfants, de poids le plus souvent supérieur à 3.000 grammes. L'accouchement se déroule normalement. L'enfant crie dès la naissance, n'est nullement étonné, il présente l'érythrodermie habituelle de tous les nouveau-nés. Les annexes sont normales, en particulier le placenta ne présente aucune hypertrophie.

Durant les premiers jours, le nouveau-né se comporte très normalement : chute de poids, premières selles, alimentation, tout revêt le caractère habituel. Rien ne peut laisser soupçonner ce qui va se produire. Lelong insiste, comme caractéristique de cette forme d'anémie, sur cet intervalle libre clinique.

Brusquement, environ à la fin de la première semaine ou au début de la deuxième, on est frappé par le changement de teint du nouveau-né. Très rapidement, parfois en l'espace de quelques heures, à la coloration rose existante fait place une pâleur impressionnante. La peau est absolument sans couleur ; les muqueuses sont elles aussi décolorées à tel point, note un observateur, que « les lèvres sont aussi pâles que la peau des autres enfants ». Le changement de coloration est parfois si brutal qu'on pense immédiatement à une hémorragie ; mais un examen soigneux montre qu'il n'en existe nullement.

Mise à part cette pâleur, la scène clinique est et restera très pauvre, « d'une monotonie désespérante ». L'examen ne montre rien : aucune trace de maladie sanguine, pas de purpura, pas d'œdème. Les appareils respiratoires et cardio-vasculaires fonctionnent normalement. Parfois on

constatera une hypertrophie du foie et de la rate, mais hypertrophie très discrète qui, en particulier pour le foie, est le plus souvent absente.

Un fait très frappant est le comportement clinique de ces nouveau-nés. Ils ne semblent nullement incommodés par l'évolution de cette anémie grave. « Le bon état en dépit du mauvais teint », cet « état remarquablement bon comparé à l'anémie grave », tout cela a été souligné par de nombreux auteurs. En effet l'enfant continue à s'alimenter normalement ; la courbe de poids est satisfaisante, le sommeil très calme. Rien si ce n'est son teint, ne le différencie d'un nouveau-né normal.

L'examen de sang va mettre en relief l'importance de l'anémie. La déglobulisation est très accentuée, tombant couramment au-dessous de 1.500.000 ; elle est de plus très souvent rapide. L'hémoglobine, bien que diminuée, le serait proportionnellement moins, car d'après Lelong la valeur globulaire restera supérieure à l'unité. Ceci ne se vérifie pas dans tous les cas. Souvent la chute de l'hémoglobine est impressionnante.

On note le plus souvent de l'anisocytose et de la poïkilocytose avec polychromatophilie. Il n'y a pas toutefois de forme globulaire spéciale.

Fréquemment l'examen de sang montre la présence en quantité insolite d'érythroblastes. Cette particularité n'est pas absolue car bien des cas comme celui de Hallé évoluent sans érythroblastémie. Celle-ci peut atteindre 25 à 35 %, elle s'accompagne de réticulocytose. Au fur et à mesure que l'anémie se répare les érythroblastes disparaissent du sang périphérique.

La série blanche est peu modifiée ; pour Lelong « le nombre des leucocytes est normal ou abaissé au prorata de l'anémie ». Cela ne semble pas exact pour tous les cas. On note assez souvent une augmentation du nombre des globules blancs pouvant atteindre et même dépasser 30.000. Cependant on ne note jamais de grands boulever-

sements dans la formule leucocytaire qui présente une déviation modérée vers la gauche.

D'autre part le sang ne montre aucun caractère pathologique ; la résistance globulaire est normale ainsi que le temps de saignement et de coagulation. La bilirubine du sérum n'est pas augmentée.

Un examen de la moelle osseuse met en évidence son caractère plastique. Elle réagit devant l'anémie par une érythropoïèse accrue. On note la présence de quelques mégalo blasts.

L'allure clinique peut être, au début, un peu différente de ce que nous avons décrit. Parfois, en effet, l'anémie succède à une période d'ictère, elle n'est alors reconnue cliniquement que plus tard, à la disparition de l'ictère. Lelong insiste sur le fait que cet ictère revêt toujours les caractères de l'ictère physiologique, débutant au troisième ou quatrième jour et ne présentant aucun signe de gravité. Cependant, comme dans le deuxième cas de M. Lelong, on peut, malgré l'ictère, soupçonner cliniquement l'anémie qui semble ici s'installer avec la même brusquerie : « Le matin du sixième jour survient brusquement une modification dans la coloration des téguments qui, jaunes la veille, ont pris, en l'espace d'une nuit, une teinte verdâtre généralisée... cette teinte persista durant dix jours, puis fit place à une pâleur très accentuée ».

L'évolution va achever de donner à cette forme d'anémie son allure bien particulière. L'enfant continue à ne présenter absolument rien d'alarmant ; il se comporte toujours comme un nouveau-né normal. Cependant au début la reglobulisation se fait lentement : on a l'impression d'une stagnation. Mais ceci ne dure pas et, peu à peu, au bout de 2 à 3 semaines, le chiffre des globules rouges s'élève. L'érythroblastose disparaît alors. La rate devient de plus en plus difficilement palpable. L'enfant se recolor. Spontanément, en trois à quatre mois, tout rentre définitivement dans l'ordre. La thérapeutique, consistant

principalement dans des transfusions et des extraits de foie, active beaucoup cette évolution favorable. Elle a même souvent, semble-t-il, une action immédiate décisive.

Si l'on veut dégager les traits essentiels de cette anémie, traits qui la distinguent de la forme précédemment décrite, il faut insister :

1° Sur la notion de l'intervalle libre. Dans les premiers jours l'enfant est entièrement normal ou ne présente qu'un simple ictère physiologique banal.

2° Sur la rapidité de l'installation de l'anémie et de la déglobulisation.

3° Sur le caractère essentiellement curable de l'affection : guérison spontanée certaine, accélérée par la thérapeutique.

4° Sur le fait de peu d'importance à attacher ici à l'érythroblastémie qui tantôt présente, tantôt absente, n'a aucune valeur indicatrice pour le diagnostic et pour le pronostic.

5° Enfin et avant tout, sur le caractère non familial de cette affection.

M. Lelong a donc eu le mérite d'individualiser une nouvelle forme d'anémie du nouveau-né. Ce qui apporte un peu d'ordre dans la soixantaine de cas de ces anémies jusqu'alors publiées.

Nous ne voulons pas, pour le moment, discuter la question de savoir si tous les cas que M. Lelong fait entrer dans le cadre de l'anémie aiguë curable du nouveau-né doivent y être maintenus ; ou de savoir si, avec son allure clinique si nette et spéciale, elle est capable d'englober tous les cas non familiaux d'anémie. Nous voudrions noter simplement que des faits semblables ont été récemment signalés.

En 1937, Debler les soupçonne déjà : « Certainement, dit-il, tous les cas décrits jusqu'ici d'anémies primitives ne sont pas des manifestations uniques d'une seule et même maladie ». Mannheimer et Cohen s'élèvent énergiquement

contre l'opinion qui veut que toutes anémies du nouveau-né soient une érythroblastose. Un an après, en 1938, Lehdorff en arrive à la nette conception d'une nouvelle forme d'anémie qui rappelle de très près celle de Lelong. Une seule chose reste encore un peu floue, c'est la place que tient l'érythroblastose dans ces anémies ; pour lui elle n'existe pratiquement même pas et il voit là l'ancienne forme appelée à tort aplastique par Stransky.

Mais la scène clinique décrite reproduit exactement celle individualisée par la suite par M. Lelong. Lehdorff s'exprime ainsi : « Un deuxième groupe d'anémies idiopathiques du nouveau-né n'a pas encore retenu tout l'intérêt qu'il mérite. Ces anémies sont en beaucoup de points l'opposé des formes érythroblastiques... Il s'agit d'enfants de parents sains, nés à terme, sans lésions, qui pendant les premiers jours ne se distinguent en rien d'enfants normaux : leur teint est normal, ils boivent bien et prospèrent. Tout à coup, en pleine santé, sans raison apparente, sans hémorragie ou infection préalable, ils deviennent atrocement pâles. Cette anémie aiguë se distingue en deux points de toutes les autres formes d'anémie. D'abord, par l'époque où elle se manifeste : c'est vers la fin de la première semaine, entre le sixième et le huitième jour, très rarement le quatorzième jour. Ce qui la caractérise en second lieu c'est que la pâleur en est et en reste le seul symptôme. Malgré cette pâleur effrayante les enfants se sentent bien : ni fièvre, ni gonflement du foie et de la rate. Le pronostic est très bon : l'anémie disparaît spontanément ou après quelques injections de sang et l'enfant n'a par la suite aucune tendance particulière à l'anémie... les ponctions du sternum ont montré une moelle très active et riche en cellules. Les érythroblastes sont rares dans le sang circulant et les cellules qu'on y rencontre sont normales, quant à leur forme et à leurs affinités chromatiques ».

L'identité de ces deux formes ne fait pour nous aucun doute : on retrouve dans cette description tous les traits

essentiels sur lesquels Lelong a mis l'accent et que nous avons schématisé plus haut.

Lehndorff réclama déjà pour cette forme l'autonomie clinique. « Il semble justifié, dit-il, d'attribuer une place à part à ce type d'anémie ». Il propose pour elle diverses dénominations. D'après ses hypothèses pathogéniques, il propose de l'appeler « anémie allergique » ou « anémie passagère du nouveau-né ». Pour la différencier nettement des anémies érythroblastiques, il propose le terme « d'anémie simple » ou « anémie obstétricale ». Plus simplement encore il parle de « réaction anémique du nouveau-né ».

Comme le fait Lelong, Lehndorff emploie des termes ne présumant pas trop de la pathogénie de l'affection. C'est qu'en effet, cette forme, comme celle de Lelong, et dorénavant nous les confondrons dans cette étude, a une pathogénie fort obscure. En fait, nous ne savons rien et toutes les hypothèses sont possibles.

Une constatation se dégage nettement des études de Lehndorff et Lelong : cette anémie ne présente pas pour eux de caractère vraiment congénital comme le prouve sa curabilité certaine, rapide et complète. Lelong rejette l'idée d'un trouble constitutionnel de l'érythropoïèse et, pour lui, l'érythroblastose lorsqu'elle apparaît n'est qu'une réaction secondaire en face de l'anémie.

Du point de vue pathogénique, Lelong, invoquant « le mystère de la naissance », pense que l'anémie peut, au même titre que l'ictère physiologique par exemple, traduire un trouble d'adaptation momentanée à la vie extra-utérine.

Lehndorff va plus loin dans les hypothèses. L'installation rapide de l'affection et sa guérison totale lui font penser à un phénomène de *schock*. Hablan, sous le nom de « réaction de grossesse », a décrit des réactions de type allergique chez le nouveau-né : gonflement subit des seins, pseudo-dyspepsie, érythème toxique, certain mélaena. Lehndorff invoque pour l'anémie des phénomènes aller-

giques. D'après Mayerlofer on peut schématiser ainsi les phénomènes : durant la grossesse il y a passage d'albumine de la mère au fœtus agissant de façon allergisante sur celui-ci. Avant la naissance il y a neutralisation par l'action antitoxique du placenta. Mais si, par suite d'une rupture du placenta, il y a mise en contact du sang maternel et fœtal et de fait nouvel apport d'albumine, l'organisme du fœtus déjà sensibilisé réagira.

On connaît dans cet ordre d'idée : manifestation allergique des organes hématopoïétique, l'éosinophilie, observée par Lemaz et Peifer, apparaissant et disparaissant brusquement chez des nouveau-nés.

Dans le même ordre d'idée des observations ont été rapportées, notamment par Debler et Rietschel, où l'anémie survient chez les nouveau-nés appartenant à des familles où l'on trouve de multiples manifestations allergiques. Ces auteurs ont nettement mis l'accent sur ces faits.

Etant donné tout l'inconnu du problème, chaque élément nouveau, susceptible de faire avancer nos connaissances, doit être examiné. Pour nous cependant la valeur d'une telle hypothèse nous semble contestable ; et nous pensons qu'il faille chercher ailleurs que dans des manifestations allergiques l'explication de cette anémie ; d'autant que dire qu'il s'agit d'un schock allergique ne fait guère que cacher notre ignorance.

III. — LES OBSERVATIONS

OBSERVATIONS DE DEBLER.

« Un cas isolé d'anémie intense du nouveau-né après un ictère grave. »

Antécédents familiaux : Pas d'hydropisie congénitale, ni anémie primitive, ni ictère grave des nouveau-nés dans la famille, la mère est âgée de 29 ans. C'est son troisième enfant, elle souffre depuis 1927 d'un rhume des foins très pénible. Les frères et sœurs de la mère présentent différentes affections allergiques (rhume des foins, asthme bronchique, eczéma). Les deux autres enfants sont en bonne santé ; ils présentent une légère lymphocytose sanguine.

Sébas... est né le 4 octobre 1936. Grossesse normale. Accouchement spontané en présentation occipitale droite. Placenta pas particulièrement volumineux. Poids 3.970 gr. Taille 52 cm., à terme.

Dans les premières heures, l'enfant n'était pas visiblement ictérique. Mais dès le lendemain, on est frappé par le teint jaune qui s'intensifie dans les 12 premières heures. Comme l'ictère persiste pendant huit jours et que l'enfant a l'air malade, on appelle le Professeur R...

A l'examen clinique, on trouve une rate considérablement agrandie de 1 à 2 travers de doigt. Les muqueuses sont peu colorées. Examen de sang :

Globules rouges : 840.000.

Hémoglobine : 25 % (Sahli).

Index colorimétrique : 1,5.

Réticulocyte : 40 0/00.

Cellules nucléées (leucocytes+hématies nucléées):
32.400.

Pour 100 leucocytes :

27 normoblastes.

15 macroblastes.

Nombre total des hématies nucléées : 9.900 par mmc.

Anisocytose et polychromasie importantes.

La formule différentielle des leucocytes donne une déviation à gauche.

Le micro-meinicke est négatif chez les trois enfants.

On administre 1/2 cc. de campolon, 1/4 de tablette de Foemette et plus tard 5 cc. de sang intra-musculaire.

Le onzième jour l'ictère a presque complètement disparu. Au douzième jour la rate, à en juger par la palpation, avait déjà sensiblement diminué. La pâleur était moins frappante mais la mère remarque que malgré la régression de l'ictère l'enfant boit moins bien et dort beaucoup. L'enfant se serait mieux porté au moment de l'ictère.

Le 14 et le 15 apparaissent de légères manifestations cérébrales qu'on peut attribuer à un ictère du noyau d'après Schmorl, tendance aux convulsions, rétraction des bulbes vers le haut, Cheyne-Stokes.

Après 10 jours de traitement le taux de l'hémoglobine est de 55 % avec 2.800.000 globules rouges. La série rouge s'étant modifiée sensiblement, on ne trouve plus que 5 hématies nucléées pour 100 leucocytes, anisocytose, poikilocytose et polychromasie avaient bien diminué.

Jusqu'au vingt-cinquième jour le poids était resté stationnaire entre 3.700 et 3.800 gr. L'état général s'améliore.

Le 13 novembre 1936, l'examen de sang montre une anémie de 55 % d'hémoglobine et 2.300.000 globules rouges. Le nombre de leucocytes est devenu normal et le frottis n'offre rien de particulier. Le 11 novembre 1936, l'enfant quitte la clinique. Un examen ultérieur donne les résultats suivants (20 mai 1937) : enfant robuste, bien développé, pesant 14 kgs 400, taille 94 cm., le sommet du crâne est mou. Muqueuses visibles bien irriguées. Cœur, poumons rien à signaler. Pas de foie, rate augmentée de deux travers de doigt. Le sang est normal. La mère indique que l'enfant est encore très sensible au bruit autrement bien portant.

1° OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agit d'un enfant Gui..., qui présenta à l'âge de 6 jours un ictère intense avec anémie et érythroblastose. Fort malheureusement on ne put en suivre complètement l'évolution.

Antécédents : le père est actuellement porteur d'un cancer. La mère est en bonne santé. B.W. négatif au moment de l'accouchement. C'est sa troisième grossesse. Le premier enfant est mort à l'âge de 5 mois de cause inconnue. Le deuxième, un garçon, est en bonne santé.

La grossesse actuelle s'est normalement déroulée, accouchement spontané le 3 juillet 1941 d'un gros enfant de sexe masculin pesant 4.460 grammes. Le placenta pèse 960 grammes, le liquide amniotique est méconial.

L'enfant qui présentait une circulaire au cordon est né étonné.

Durant les six premiers jours rien d'anormal n'attire l'attention.

Le sixième jour apparaît un ictère marqué. Son intensité et sa persistance le différencient d'un ictère physiologique.

Au huitième jour on note une couleur jaune safran généralisée. Le foie déborde de deux travers de doigt, sa consistance est moyenne, sans dureté spéciale. La rate est nettement hypertrophiée débordant de trois travers de doigt. Aucune circulation collatérale de la paroi abdominale. Pas d'ascite. Les selles sont normalement colorées. Les urines franchement ictériques.

L'enfant, tout en n'étant pas malade, a un état général un peu atteint : il tête mal, est plutôt endormi; mais ne vomit pas. La courbe de poids satisfaisante jusqu'au huitième jour s'inscrit ensuite en baisse. Cependant aucun trouble respiratoire; le cœur est bien frappé, non ralenti. La fontanelle n'est pas tendue.

A cette date, le huitième jour de la vie, l'examen de sang montre (Docteur Picard) :

Globules rouges : 2.100.000.

Hémoglobine : 65 %.

Valeur globulaire : 1,5.

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires :

neutrophiles : 27,5.

éosinophiles : 9,0.

basophiles : 2.

Lymphocytes : 6.

Monocytes : 14.

Formes anormales :

Métamyélocytes : 1,5.

Myélocytes neutrophiles : 1,5.

Monoblastes : 22.

Cellules plasmocytiformes : 16,5.

Pour 100 globules blancs on trouve :

Hématies nucléées : 2.

Erythroblastes orthochromatiques : 8,5.

Erythroblastes polychromatophiles : 3,5.

Anisocytose et légère polychromatophilie. Les éléments rouges nucléés qui ont été rencontrés sont en général normaux, toutefois il existe quelques rares érythroblastes orthochromatiques à deux noyaux.

Les cellules « plasmocytiformes » qui sont au nombre de 16,5 % des globules blancs sont des éléments qui ne répondent à aucun type cellulaire classique; ce sont des cellules jeunes ainsi qu'en témoigne la structure de leur noyau qui présente souvent une ou deux nucléoles peu visibles; leur aspect particulier consiste dans la coloration basophile assez intense du cytoplasme qui est de teinte légèrement ardoisée et dans la présence d'un halo clair périnucléaire. Selon toute vraisemblance ces cellules appartiennent à la lignée monocyttaire et représentent des formes un peu atypiques de normoblastes. La série monocyttaire représente donc un total de 52,5 % des éléments blancs avec seulement 14 monocytes adultes pour 37,5 monoblastes normaux et atypiques.

En somme en dehors d'une petite réaction myéloïde discrète et d'une diminution assez marquée du nombre de lymphocytes l'examen du sang montre essentiellement l'association de deux phénomènes dominants :

— une hyperplasie des éléments de la série rouge de type

normoblastique et avec prédominance des formes les plus évoluées ;

— et une hyperplasie très considérable des éléments réticulo-endothéliaux plus précisément de la série monocyttaire.

Le quatorzième jour de la vie la teinte jaune générale diminue un peu, commençant à laisser apparaître la pâleur. Les urines sont toujours acajou. Le foie a diminué de volume : il ne déborde plus que d'un travers. La rate est toujours palpable à deux travers de doigt.

L'enfant tête moyennement et son état général n'est nullement inquiétant, aucune hémorragie.

A cette date l'examen de sang montra :

Pour 100 éléments nucléés :

Polynucléaires neutrophiles : 21,5.

Polynucléaires éosinophiles : 6.

Polynucléaires basophiles : 2.

Métamyélocyte : 1.

Lymphocytes petits : 12.

Lymphocytes grands : 12.

Lymphoblastes : 3,5.

Monocytes : 21.

Normoblastes : 6.

Hémocytoblaste : 0,5.

Hémohistioblastes : 0,5.

Cellules de Rieder : 0,5.

Erythroblastes orthochromatiques : 3.

Erythroblastes polychromatiques : 7,5.

Erythroblastes basophiles : 2.

Cellules atypiques, élément de grande taille à noyau de type monocyttaire avec polynucléoles et à cytoplasme très basophile peu homogène sans granulations.

Anisocytose importante avec microcytose, polychromatophilie, présence d'hématies basophiles.

Là s'arrête l'observation, la mère ayant voulu retirer son enfant; il pesait à sa sortie 4.200 gr. et présentait encore un peu d'ictère. L'enfant durant son séjour a reçu 4 injections de sang.

2° OBSERVATION PERSONNELLE

Enfant Mas... J., né le 6 mars 1942, à 16 heures 30, à la Clinique obstétricale (Professeur Rhenter).

Père bien portant mais porteur depuis l'enfance d'un rétrécissement mitral bien compensé.

Mère bien portante âgée de 29 ans, rien de notable dans les antécédents.

Première grossesse en 1940 sans incident, accouchement normal à terme, enfant bien constitué, qui présente un ictère physiologique assez accusé; il se développe bien mais meurt au huitième mois d'une primo-infection tuberculeuse avec grosse adénopathie médiastinale, phénomène de compression grave, cuti-réaction positive. L'enquête, très serrée, n'a pas permis de trouver l'origine de la contamination.

Deuxième grossesse : aucun incident pendant la grossesse. Accouchement à terme, normal, rapide. L'enfant, de coloration normale, est vigoureux et crie bien, poids 3.500 grammes, placenta normal intact, pesant 660 grammes. Liquide amniotique limpide, non bilieux. Suites de couches normales pour la mère, réaction de Wasserman négative.

Dès le lendemain matin à la lumière du jour (c'est-à-dire 12 ou 13 heures après la naissance) on constata un ictère déjà intense dont la teinte s'accroît d'heure en heure pour atteindre le lendemain un jaune d'or foncé. Coloration des téguments et des muqueuses. Les premières selles sont très colorées, bilieuses et le resteront tant que durera l'ictère. De même les urines sont d'emblée et resteront très foncées.

La raté de consistance ferme déborde de deux travers de doigt; le foie de un travers. L'attention étant attirée par cet ictère précoce et intense on fait immédiatement un examen de sang qui montre (à la dix-huitième heure) :

Globules rouges : 6.170.000.

Globules blancs : 14.700.

Erythroblastes : 3.400.

Formule leucocytaire (Docteur Picard) :

Polynucléaires neutrophiles ; 66,5.

Polynucléaires éosinophiles : 1.
Polynucléaires basophiles : 0,5.
Lymphocytes : 9.
Monocytes : 9.
Métamyélocytes : 4,5.
Myélocytes : 3.
Monoblastes : 2.
Lymphoblastes : 1.
Hémocytoblastes : 0,5.
Hémohistoblastes : 2.
Cellules de Rieder : 1 %.

Pour 100 globules blancs on trouve 23,3 éléments érythroblastiques, soit :

pro-érythroblastes : 0,2;
érythroblastes basophiles et polychromatiques basophiles : 23,1;
érythroblastes orthochromatiques : 1.
Hématies nucléées : 0.

On note que les monocytes sont de type jeune et dépourvus de granulations, anisocytose (avec micro et macrocytose) très accentuée, polychromatophilie; très nombreuses hématies basophiles. Présence d'érythroblastes basophiles géants à deux noyaux; quelques érythroblastes en mitose.

Dans les jours suivants, l'ictère s'accroît, puis diminue rapidement à partir du quatrième jour, faisant place à une pâleur qui va en augmentant de jour en jour. Toutefois, l'état général reste très satisfaisant, dès le troisième jour l'enfant prend du poids, il tète normalement. Pas d'adénopathie; aucune hémorragie; pas de manifestations nerveuses. Le sommeil est calme.

Les examens de sang pratiqués quotidiennement permettent de suivre l'évolution d'une anémie intense à évolution rapide : le quatrième jour : 3.270.000 globules rouges avec valeur globulaire élevée (1,21 %); le cinquième jour : 2.640.000 avec chute d'hémoglobine qui passe de 155 gr. à 80 gr. pour 1.000 (valeur globulaire : 0,75); le sixième jour : 2.700.000; le septième jour : 1.710.000. En même temps, on a assisté à la disparition presque complète des érythroblastes

du sang; au plus fort de la crise de déglobulisation, ils commencent à réapparaître (1.450 par mmc), enfin il est apparu dans le sang, en nombre rapidement considérable, des monocytes dont beaucoup sont atypiques ou très jeunes, et surtout des monoblastes, éléments nucléolés très proches de l'hémocytoblaste ou de l'hémohistioblaste.

Au septième jour, la crise de déglobulisation semble donc s'accroître et les injections intra-musculaires de sang maternel, pratiquées depuis deux jours, semblent ne pas l'influencer : l'ictère a beaucoup diminué, la pâleur est intense. On fait une transfusion de 30 cc. de sang citraté d'un donneur universel dans une veine du pli du coude (Docteur Bailly-Salins). Dès le lendemain les globules rouges sont à 3.080.000 et on constate une décharge érythroblastique intense (6.300 éléments par mmc), mais ce sont des éléments évolués déjà oxyphiles et à noyau très condensé. Une deuxième transfusion de 40 cc. est effectuée le jour suivant dans les mêmes conditions et sans incidents. Le lendemain (neuvième jour), l'examen de sang montre :

Globules rouges : 3.490.000.

Globules blancs : 41.350.

Erythroblastes : 5.045.

Dès lors, l'évolution se poursuit de façon assez régulière; au point de vue hématologique, le taux des globules rouges monte lentement en oscillant entre 3.000.000 et 3.500.000, la valeur globulaire reste basse, au taux de 0,7; le nombre des globules blancs s'abaisse très lentement de 40.000 à 25.000 environ, mais la poussée monocytaire et surtout monoblastique s'accroît encore pendant plusieurs jours au point d'offrir un aspect impressionnant et de poser un instant la question d'un syndrome leucémique. Mais cette hypothèse semble démentie « a priori » par l'état général de l'enfant qui dans l'ensemble reste satisfaisant.

Quelques petits troubles digestifs (diarrhées dues à l'appétit exagéré de l'enfant qui prend des tétées trop copieuses); un peu d'œdème passager de la face et des membres inférieurs; un teint encore pâle et qui se colore lentement; une rate et un foie un peu hypertrophiés mais qui régressent peu à peu,

tels sont cliniquement les seuls signes pathologiques que présente cet enfant. Il est calme, et sa courbe de poids monte assez régulièrement; il est allaité par sa mère et la régénération sanguine est stimulée, depuis les transfusions, par des injections quotidiennes d'extrait hépatique et par l'administration de fer « per os ».

L'enfant quitte la clinique obstétricale le 4 avril 1942. Il a été revu depuis, à deux reprises, le 24 avril, âgé de 7 semaines, c'est un bel enfant dont le poids augmente régulièrement de 20 à 30 grammes par jour, dont les chairs sont fermes, le teint bien coloré, et qui présente l'apparence d'une santé parfaite et d'un développement normal. Le foie et la rate ne sont plus hypertrophiés.

Examen du sang :

Globules rouges : 4.000.000.

Globules blancs : 20.200.

Valeur globulaire : 0,70.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 23.

Polynucléaires éosinophiles : 5.

Polynucléaires basophiles : 1.

Lymphocytes : 15.

Monocytes : 54,5.

(Dont quelques formes jeunes, et une majorité d'éléments non granuleux à cytoplasme hyalin faiblement basophiles).

Métamyélocytes : 0,25.

Monoblastes : 1.

Hémohistioblastes : 0,25 %.

On ne trouve aucun érythroblaste. Anisocytose encore accentuée, avec polychromatophilie et présence de quelques hématies franchement basophiles.

En somme, malgré un taux de monocytes très anormalement élevé, la formule tend à se rapprocher du type infantile normal; les éléments très jeunes (monoblastes) ont notamment à peu près disparu.

Ajoutons, pour compléter l'observation, que la mère présente une monocytose très accentuée (entre 40 et 50 %) qui

semble persistante, toutefois elle n'a jamais subi d'examen de sang avant son accouchement. Enfin, le père, porteur comme nous l'avons dit, d'un rétrécissement mitral bien toléré, présente une hyperglobulie à 6.430.000 avec valeur globulaire basse (0,73) et son sang renferme en petit nombre des hématies basophiles.

i : :

ø

IV. — DISCUSSION

Cette distinction très stricte, comme nous venons de l'exposer, entre l'anémie aiguë curable et l'anémie liée à la triade érythroblastique se justifie-t-elle pleinement ? C'est ce que nous voudrions essayer de discuter.

Il est bien certain, comme le fait remarquer Lelong, qu'en ce qui concerne les anémies des nouveau-nés, la conception des érythroblastoses périnatales « n'épuise pas la totalité des faits ». Ceci ne fait aucun doute. Mais est-ce que pour cela ces deux formes cliniques doivent être nettement différenciées, sans qu'on puisse penser à la possibilité de rapport, de point de contact entre elles ?

D'une part, M. Lelong a le souci d'établir un cadre strict, précis à cette nouvelle entité clinique ; d'autre part, on est surpris qu'il y englobe des cas qui, jusqu'alors, sans contestation, avaient été considérés comme appartenant aux érythroblastoses périnatales.

C'est ainsi que Lelong fait remonter l'histoire des anémies aiguës curables à l'observation d'Ecklin ; il est vrai qu'il ajoute que ce cas est d'interprétation délicate. Mais pour les cas de Süssstrunck, de Shleussing, de Donally, de Sandford, il est tout à fait affirmatif.

On pourrait faire remarquer, par exemple, pour les cas de Donally, de Sandford, que la pâleur est notée dès la naissance, et que dans le cas de Sandford fut noté un foie atteignant l'ombilic. Pour ce qui est du cas de Schleussing, qui ne fut pas curable, nous avons déjà décrit la similitude des lésions anatomiques constatées à l'autopsie avec

celles que l'on trouve couramment dans l'ictère grave ou l'anasarque. Nous avons déjà signalé les discussions soulevées par le cas de Süssstrunck que l'on a voulu considérer comme un ictère grave.

Si l'on reprend les caractères essentiels de l'anémie des nouveau-nés, comme les indique Lelong, et qu'on les envisage d'une façon trop stricte, on voit que de nombreux cas, comme peut-être celui de Donally, devraient être considérés comme n'appartenant pas à ce syndrome.

La modalité évolutive du syndrome de Lelong « aiguë curable » se trouve, nous l'avons vu, dans les anémies de type Ecklin. C'est le fait de toutes les anémies plastiques du nouveau-né.

Si l'on envisage la question de l'ictère qui précède parfois ces deux formes d'anémies, pour Lelong il s'agirait uniquement dans son cas d'ictère ayant tous les caractères d'un ictère physiologique ; nous avons vu que dans l'anémie type Ecklin il peut revêtir, tout en se différenciant de l'ictère grave, divers degrés d'intensité. Nous pensons qu'il doit en être de même dans l'anémie aiguë curable : dans le cas que nous rapportons l'intensité de l'ictère déborde le cadre de l'ictère physiologique.

Mais, une discussion de ce genre est vaine. Il ne faut pas trop s'attacher à des nuances et voir les choses plus ensemble.

Il reste bien évident toutefois que l'anémie aiguë curable a une individualité clinique certaine.

Nous voudrions maintenant dire quelques mots de l'érythroblastose. On la retrouve dans les deux formes cliniques avec peut-être plus d'intensité dans le type Ecklin.

M. Lelong la considère comme tout à fait contingente et toujours secondaire en tout cas.

Nous avons vu que la majorité des auteurs la considère comme primitive dans la maladie d'Ecklin. Mais cette distinction est trop schématique.

On sait avec quelle fréquence ce symptôme est rencontré dans les anémies des nouveau-nés. Il faut distinguer

cette érythroblastose de celle que l'on rencontre chez tout nouveau-né normal. Dans ce cas elle est très faible, ne dépassant pas le taux de 5 % de toutes les cellules nucléées ; elle disparaît au sixième jour.

Dans les anémies secondaires nous l'avons très souvent rencontrée. Là elle apparaît nettement comme un effort momentané accru du système sanguin-formateur pour lutter contre l'anémie. Comme le fait remarquer Lehndorff il est évidemment très difficile de distinguer hématologiquement une réaction de normoblastes fortement régénérative d'une érythroblastose anormale. Elle apparaît toujours ici secondairement à l'anémie.

Nous avons vu que dans les anémies comme celle de Cooley, elle doit être considérée comme traduisant une altération profonde de l'hématopoïèse. « J'interprète l'érythroblastose de ces maladies comme la manifestation d'une variation (Darwin, de Vries, Noegeli) comme une vraie mutation des organes hématopoïétiques » (Lehndorff). Les érythrocytes représentent des globules anormaux au même titre que les sphérocytes et les trépanocytes. Ils ne disparaissent jamais du sang, ils y demeurent jusqu'à l'évolution fatale du syndrome. L'érythroblastose est ici primitive et irréversible : on peut parler d'une métaplasie avec aplasie de la moelle osseuse ; cette métaplasie étant totalement inefficace.

Dans les anémies primaires du nouveau-né comment devons-nous considérer cette érythroblastose ? Soulignons tout de suite que cette érythroblastose se différencie nettement de la précédente car elle est essentiellement réversible : après la guérison il ne persiste aucune forme anormale dans le sang.

Il nous faut souligner qu'il est vraiment regrettable que dans la plupart des cas, les examens sanguins ne soient **pas faits plus tôt** ; il manque ainsi d'intéressantes données au problème. Il est difficile d'établir quelque chose de net sur des observations qui, dans ce sens, sont le plus souvent incomplètes. C'est ainsi que dans le cas rapporté

par Lelong, l'examen n'a été fait que le treizième jour alors que l'anémie pouvait être cliniquement reconnue dès le sixième jour. Comment alors établir les rapports réciproques de la déglobulisation et de l'inondation érythroblastique du sang ?

De plus la nécessité d'examens fréquents s'impose.

Dans le cas que nous rapportons l'érythroblastose fut constatée à la dix-huitième heure à un taux important : 3.400 par millimètre cube, alors que l'anémie n'est pas encore installée — 6.180.000 globules rouges. Jascke rapporte un cas où le premier jour l'érythroblastose est à 3.010 au millimètre cube, l'anémie seulement à 3.480.000 globules et 92,2 d'hémoglobine, donc anémie encore peu intense.

Ces observations soulignent nettement le fait d'une érythroblastose primitive engendrant l'anémie. La moelle osseuse et les foyers extra-médullaires d'hématopoïèse sont, pour une cause inconnue, pathologiquement atteints, non réparateurs et incapables d'assurer le développement complet jusqu'à maturité normale des cellules rouges ; le remplacement des globules normalement détruits ne s'opérant plus, survient l'anémie.

Nous l'avons dit, cette conception n'est pas admise par tous les auteurs, tels que de Lange, Schridde.

Ils voient là un phénomène réparateur de l'anémie. Dans ce cas on considère la métaplasie médullaire comme efficace. Les érythroblastes, bien que ne pouvant assurer que d'une façon très imparfaite les échanges hémoglobiniques, y suffiraient cependant et hâteraient la réparation de l'anémie.

Une autre question est aussi discutée. D'où viennent les érythroblastes ? On sait que normalement la moelle osseuse ne les déverse pas dans le sang. De plus nous sommes dans l'ignorance absolue de la façon dont se fait normalement le passage des globules rouges arrivé à maturité, de la moelle dans le sang. Il est alors trop facile de

dire que celui des érythroblastes s'effectue de la même manière.

De plus pourquoi la moelle qui normalement est un système clos, laisse-t-elle filtrer ses cellules immatures ?

Rohr a émis à ce sujet une hypothèse intéressante ; d'après lui la moelle demeure toujours un système clos ; les myélocytes, ni myéloblastes ou les érythroblastes ne peuvent en aucune manière la quitter. L'érythroblastose sanguine serait de provenance extra-médullaire. On le sait ces affections s'accompagnent d'hypertrophie du foie et de la rate, hypertrophie traduisant vraisemblablement leur infiltration par des foyers anormaux d'hématopoïèse. Ses organes ne forment pas des systèmes hématopoïétiques fermés et c'est de là que viendraient les érythroblastes, de même que les myélocytes et les myéloblastes.

On pourrait s'expliquer aussi le fait de l'intense érythroblastose existant chez le fœtus qui, comme on le sait, a une hématopoïèse hépatique et splénique normalement très active.

De même on comprend les cas où l'érythroblastose fait totalement défaut et l'on n'a pas constaté d'hypertrophie hépatosplénique, et où surtout l'autopsie n'a jamais montré de foyers anormaux d'hématopoïèse extra-médullaire. Ces faits furent signalés par Lange la première. Le cas de Süssstrunk y correspond exactement.

De même s'expliquent les cas d'anémies dites aplastiques par Stransky où malgré une activité médullaire accrue on ne constate pas d'érythroblastémie.

Cette hypothèse est évidemment séduisante. Que vaut-elle ? On ne saurait le dire. Le fait que, dans l'anémie de Cooley, la splénectomie s'accompagne d'une recrudescence de l'érythroblastose, est bien un peu troublant. Rohr pense alors à une activité doublement accrue des autres foyers extra-médullaires. C'est possible. Comme on le voit, cette question de l'érythroblastose dans les anémies des nouveau-nés soulève d'intéressants problèmes qui nous sont encore bien fermés.

Dans les anémies de Lelong et d'Ecklin il nous semble qu'elle revêt la même signification. L'altération fonctionnelle momentanée des organes sangui-formateurs, amenant une évolution anormale du globule rouge, étant probablement beaucoup moins accusée dans le premier cas. Ce n'est pas, à notre avis, l'érythroblastose qui différencie ces deux formes cliniques.

Nous insisterons en terminant sur le caractère sporadique de l'une et familiale de l'autre. Tel est, à notre avis, la distinction essentielle la plus sûre. Encore faut-il être prudent quand on parle de cas sporadique : le premier cas dans une famille en fera toujours figure.

Ces anémies sont peu fréquentes. Probablement sont-elles surtout peu connues. Ainsi doit-on s'efforcer de les dépister et de pratiquer au moindre doute des examens sanguins. Ceci permettra de mettre en œuvre une thérapeutique qui, si elle ne semble pas totalement nécessaire, vu l'évolution le plus souvent favorable de l'affection, hâtera toujours la guérison. De plus, un dépistage attentif de ces cas permettra, en cas de maladie familiale, de mettre en œuvre une thérapeutique préventive ici souvent fort utile.

V. — DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Peu d'affections touchent le nouveau-né, aussi en pratique va seul se poser le diagnostic de la variété d'anémie en cause.

Il faut avant tout savoir si on a affaire à une anémie primaire. Tous les cas d'anémies secondaires que nous avons précédemment étudiés devront être soigneusement éliminés ; ce n'est qu'en leur absence certaine que l'on peut parler d'anémie primaire.

Certaines anémies constitutionnelles exceptionnellement rencontrées à la naissance peuvent parfois, nous l'avons vu, poser un diagnostic délicat. Il faut savoir penser à la possibilité de l'anémie de Cooley, de l'ictère hémolytique familial par exemple.

Il faut aussi, par une recherche soignée des antécédents, bien dégager le caractère familial ou sporadique de l'anémie en cause. Cela a, du point de vue thérapeutique, une grande importance ; mais ce n'est pas toujours en pratique très facile.

Parmi les très rares affections que l'on rencontre chez le nouveau-né il faut citer la leucémie congénitale. Ici c'est l'hématologie qui créera la différence. Toutefois cette distinction hématologique peut être délicate, car, à cet âge, la distinction entre les hématies et les lymphocytes n'est pas toujours très simple.

Il faut, lorsqu'on parle du traitement des anémies du nouveau-né, distinguer deux ordres de mesure. D'une part, le traitement de l'anémie constituée, d'autre part la conduite à tenir pour les grossesses ultérieures lorsque cette

anémie revêt le caractère familial et alterne avec les deux autres manifestations de la triade érythroblastique.

Le traitement de choix, signalé par tous les auteurs, est l'hémothérapie.

Par des injections de sang, on cherche à l'activer l'hématopoïèse pour donner au globule rouge la possibilité d'accomplir son évolution normale. Il s'agit donc d'une thérapeutique stimulante et non de « substitution sanguine ».

Le sang sera injecté soit par voie intra-musculaire, soit par voie intra-veineuse, cette dernière bien que d'une technique plus délicate est bien préférable. L'injection peut se faire à travers la fontanelle dans le sinus longitudinal, ou dans une veine dénudée du pli du coude. Ce dernier lieu offre plus de sécurité et sera plus fréquemment employé.

On se sert pour cette injection du sang maternel ou de celui d'un donneur universel.

Certains auteurs disent que le choix du donneur est sans importance, car chez le nouveau-né les groupes sanguins, pensent-ils, sont encore mal individualisés. On ne saurait être trop prudent, aussi fait-on le plus souvent appel à un donneur universel.

On injecte le plus couramment le sang total. Les doses à employer sont peu considérables. On a proposé de prendre pour base le centième du poids de l'enfant. Ce sont surtout les constatations cliniques et hématologiques qui guideront. Dans les anémies très prononcées, au-dessous de 1.000.000, on a évidemment avantage à faire de toutes petites injections en les répétant plus souvent. Il faut compter un minimum de deux à trois injections. On en suivra l'effet par des examens de sang successifs. Souvent la réaction sanguine, même à une faible dose, est très rapide.

Ce traitement doit être mis en œuvre de façon précoce. Dans les cas normalement curables cela a une importance peut-être relative, quoique la guérison est ainsi accélérée ;

mais dans les cas graves l'évolution peut s'en trouver modifiée. De plus, surtout lorsque l'anémie débute par un ictère prononcé, on ne peut savoir si l'on n'a pas affaire à une forme grave d'érythroblastose périnatale, que seule une thérapeutique active et très précoce peut parfois guérir.

Après l'hémothérapie on poursuivra utilement le traitement au moyen d'extrait hépatique injectable. Si l'anémie garde un caractère nettement hypochrome, l'emploi du fer *per os* sera indiqué. Si, ce qui est extrêmement rare, survenait un syndrome hémorragique, on pourra donner à l'enfant des préparations à base de vitamines K.

Lorsqu'on a affaire à une anémie de la triade érythroblastique, une thérapeutique préventive s'impose lors des grossesses ultérieures.

On doit souligner l'inutilité totale d'un traitement anti-syphilitique. Il est admis par tous que la syphilis ne joue ici aucun rôle.

Ce traitement préventif des érythroblastoses périnatales a été signalé par Bernheim-Karrer. M. Pehu en a exposé les modalités d'application.

On sait avec quelle gravité la maladie de Pfannenstiel frappe certaines familles. Il semble qu'une fois la série fatale amorcée on soit impuissant à l'arrêter. Pour l'anémie cette notion de série semble moins nette et, autant qu'on puisse actuellement juger, des enfants sains peuvent naître entre des enfants anémiques.

On doit donc tout mettre en œuvre et tenter l'impossible.

Bernheim-Karrer préconise l'emploi de 100 grammes de foie frais par jour durant les dix dernières semaines.

Il semble plus rationnel de commencer ce traitement préventif plus tôt. Il faut tâcher d'agir au moment où, chez le fœtus, à l'hémotopoïèse spléno-hépatique va faire suite normalement une hématopoïèse médullaire. On espère ainsi modifier l'activité érythropoïétique qui, dans ce cas, est si troublée. De plus, il faut agir tôt si l'on veut

espérer empêcher l'apparition de l'anarsaque fœto-placentaire.

La médication par le foie cru, qui amène parfois de l'intolérance, peut être remplacée par l'emploi d'extrait hépatique.

Il semble certain, bien qu'on doive être très prudent dans l'interprétation des faits, que l'on obtienne ainsi des résultats : soit que l'enfant naisse indemne de toutes manifestations, soit qu'il présente une forme atténuée d'érythroblastose, rapidement curable.

Dans d'autres cas, malgré une prophylaxie bien conduite, on aboutira à un échec total. Cela souligne à nouveau tout l'inconnu qui plane encore sur la question.

CONCLUSIONS

I. — Le groupe des anémies du nouveau-né doit être divisé en deux variétés :

1° L'une comprenant les anémies dites secondaires, deutéropathiques, accompagnant certaines maladies du nouveau-né, syphilis congénitale, paludisme, septicémie, en particulier ictère infectieux à caractère grave, hémorragies de causes diverses, hémopathies (par exemple leucémie congénitale).

2° L'autre qui renferme les anémies dites primaires, idiopathies, essentielles, constatées en dehors des causes ci-dessus mentionnées : anémie type Cooley, ictère hémolytique, anémies à cellules falciformes, ovalocytes, ostéopétrose, anémie pernicieuse ou perniciosiforme, anémie aiguë curable du nouveau-né, anémie aplastique, anémies liées à la triade érythroblastique.

Parmi les variétés idiopathiques, quelques-unes seulement se manifestent dès la naissance, les autres ne se révèlent que plus tard dans la vie.

II. — Les anémies liées à la triade érythroblastique ont été, dans ces dernières années, l'objet de nombreuses recherches, grâce à quoi leur a été conférée une individualité nosographique.

Vu :

Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,

RHENTER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 26 Juin 1942.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

A l'heure actuelle les publications parues sur les anémies du nouveau-né sont très nombreuses. Nous ne citons que les principales. On trouvera les références des autres travaux dans la thèse de Grossetête (Lyon, 1936).

- ABBOTT (K.-H.) et ABBOTT (F.-F.). — Anemia of the new-born. *American Journal of Diseases of Children*, mars 1935, vol. 49, pages 724-735.
- ABT (A. F.). — Anemia of the new-born. *American Journal of Diseases of Children*, février 1932, vol. 43, pages 337-349.
- AURICCHIO (L.). — Sindromi eritroblastiche nell' infanzia in *Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria*, septembre 1939, p. 103-120.
- BARNET, BONAR et SMITH. — Anemia in the new-born report of two additional cases. *American Journal of Diseases of Children*, mars 1933, vol. 45, p. 594-598.
- BERNHEIM-KARRER. — Uber Icterus gravis beim Neugeborenen. *Zeitschrift für Kinderheilk.*, p. 105, août 1936.
- BLACKFAN (K. D.). — The anemia of Child hood. *Oxford Monographs on Diagnosis and Treatment*. Vol. 9, p. 531, 1930.
- BLONDEL-CHIGIN (Mme). — Anémie érythroblastique, type Cooley, *thèse* Lyon 1936.
- BROWN, MORRISON, MEYER. — Anemia of the new-born without erythroblastosis. *American Journal of Diseases of Children*. Vol. 42, p. 335, 1934.
- CABOT. — Erythroblastic anemia ; one case. *New-England Journal Med.*, 1934, vol. 211, p. 229-232.
- CANINO. — Un caso di anemia di un neonato. *R. Pediatrica*, vol. 35, p. 1299, 1929.

- CATHALA (J.). — Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né. *Revue Française de Pédiatrie*, 5, XII, 1936.
- Erythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Sang I, 1937.
- COHEN (Ph.). — Anemia of the new-born and erythroblastosis are they inseparable? *The Journ. of Pediatrics* n° 2, vol. 7, p. 220, août 1935.
- DEBLER (K.). — Ein sporadischer Fall einer hochgradigen anämie beim Neugeborenem nach vorausgehendem schweren ikterus. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, T. 52, 2^e cahier, 1937.
- DIAMOND (L. K.), BLACKFAN (K. D.), BATY (J. M.). — Erythroblastosis and its association with universal edema of the Fetus, Icterus gravis Neonatorum and anemia of the new-born. *J. of Pediat.*, vol. 1, p. 269, septembre 1932.
- DONABLY (H. M.). — Anemia in the new-born. *American J. of Childr.*, vol. 27, p. 369, 1924.
- ECKLIN (Th.). — Ein Fall von Anämie bei einem Neugeborenen. *Monatsschr. für Kinderheilk.*, vol. 15, p. 452, 1919.
- EDDIE (E. B.). — Primary aplastic anemia: Liver Treatment without effect. *Pensylvania Med. J.*, vol. 32, p. 500, 1929.
- EHRMANN. — Anemia of the new-born infant. *Amer. J. Dis. of Child.*, vol. 37, p. 1302, 1930.
- ESSER (Margrit). — Über Kongenital aplastische anaemie typus Benjamin, in *Annales Paediatrici*, mars 1940, vol. 154, n° 6.
- Heilung eines falles von congenital aplastische anaemie Typus Benjamin, in *Annales Paediatrici*, 1941, vol. 157, n° 6.
- FANCONI (G.). — Die primären. Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*, 1937, T. 68.
- FOOT. — Anemia of the new-born. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.*, vol. 39, p. 1302, 1930.
- FOOTE. — Anemia primitiva en los recién nacidos. *Arch. am. de Méd.*, vol. 4, p. 39, 1928.

- GELSTON and SAPPINGTON. — Primary anemia in the new-born. *Amer. J. of Dis. of Childr.*, vol. 39, p. 807, 1930.
- GREENTHAL. — Anemia of the new-born. *Amer. Journ. med.*, vol. 79, p. 66, 1930.
- GROSSETÊTE (G.). — Les anémies du nouveau-né. *Thèse* Lyon, 1936.
- HALLÉ, ESCHALLE et JUBÉ. — Un cas d'anémie grave du nouveau-né sans érythroblastose. *X^e Congrès Français de Pédiatrie*, 1938, 2^e volume, p. 131.
- HAPP. — Idiopathic anemia of the new-born. *Arch. of Pediatrics*, vol. 47, p. 171, 1930.
- HOTZ. — Uber schwere Anemie beim Neugeborenen. *Schweitz Med. Wochenschr.*, vol. 46, p. 1047, 1934.
- JASCHKE (H.). — [Beitrag zur Kenntnis Kongenitaler blutkrankheiten des Neugeborenen. *Inaugural-dissertation Giessen*, 1937.
- LANGE (Mad. Cornelia de). — Kernicterus mit und ohne erythroblastose. *Jahrb. für Kinderheilk.*, nov. 1935.
- Etude clinique de quelques cas d'anémie d'origine obscure. *Revue Franç. de Pédiatr.*, n° 4, 1932.
- LAUNAY, SCHNEIDER, UMDENSTOCK. — Un nouveau cas du syndrome ictéro-anémique du nouveau-né. *Médecine infantile*, nov. 1941.
- LELONG (M.). — Les hémopathies congénitales avec érythroblastose. *Paris Médical*, n° 29, p. 59-66, juillet 1937.
- LELONG (M.), LACOMME (M.). — Un cas d'anémie grave du nouveau-né avec érythroblastémie. *Société de Pédiatrie*, juin 1938, p. 422-430.
- LELONG (M.), JOSEPH (R.). — L'anémie aiguë curable du nouveau-né. *Paris Médical*, déc. 1941, n° 49, 50, p. 333-337.
- LEHNDORFF (H.). — Maladies érythroblastiques chez les nouveau-nés et les enfants. *Sang*, vol. 9, p. 206-212, 1935.
- Familiäre und hereditäre Anämien unserer *Klinischen wochenschrift*, n° 21, 1935.
- Anämien bei neugeborenen. *Arch. für Kinderheilkunde*, T. 113, cahier 2, 1938.
- Anaemia neonatorum. *Ergebnisse der inneren medizin und Kinderheilkunde*, 1937, p. 611-667.

- MACKAY (Helen), O'FLYNN. — Three types of haemolytic anemia in the new-born. *Royal Society of Med.*, vol. 26, n° 5, p. 54, 1933.
- MANNHEIMER. — Case of anemia of the new-born. *Acta Paediatrica*, vol. 18, n° 1-2, nov. 1935.
- MOÏSESCO (R.). — L'anasarque fœto-placentaire avec érythroleucoblastose. *Thèse Lyon* 1934.
- MONFORT et BRANCATO. — Erythroblastosis in the new-born. Nine cases. *Arch. of Pediatr.*, July 1935.
- NOLL. — Anaemia neonatorum. *Zietschrift für Kinderheilkunde*, vol. 57, 1^{er} cahier, p. 21-28, 1934.
- PARSONS. — Anaemia in infancy and Childhood. *Archives of Diseases in Childhood*. Vol. 8, n° 44, 45, 46, avril, juin, août 1933. Vol. 10, n° 58, août 1935.
- PASACHOFF (H. D.), WILSON (Leo). — Association of universal edema of the fetus and congenital anemia of the new-born. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.*, février 1935.
- Congenital anemia of the new-born. Necropsy and review of the litterature. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.*, vol. 42, p. 111, 1931.
- PEHU (M.), TRILLAT (P.) et NOEL (R.). — Sur un cas d'ictère grave familial du nouveau-né. *Soc. d'obstétrique et gynécologie de Lyon*, mars 1934.
- PEHU (M.). — L'ictère grave familial du nouveau-né. *Congrès des pédiatres de langue française*, Paris, juillet 1934.
- PEHU (M.), TRILLAT et NOEL. — Les érythroblastoses fœtales, 30, n° 3. *Journal Gynécologie et Obstétrique*, septembre 1934.
- PEHU (M.). — L'ictère grave familial du nouveau-né. *Paris Médical*, novembre 1934.
- PEHU (M.) et BROCHIER (A.). — Sur un cas d'ictère grave familial traité et guéri par hémothérapie. *Académie de Médecine*, 4 décembre 1934.
- PEHU (M.), TRILLAT, NOEL et Mlle MOÏSESCO. — Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Revue Française de Pédiatrie*, 10, 1934.

- PERU (M.) et NOEL. — Les érythroblastoses à type familial et racial. *Académie de Médecine*, février 1935.
- PEHU (M.), NOVÉ-JOSSERAND et NOEL. — Anémie type Cooley observée à Lyon chez deux sœurs nées de parents sardes. *Revue Française de Pédiatrie*, 11, 1935.
- PEHU et NOEL. — Notes sur les érythroblastoses infantiles. *Journal de Médecine de Lyon*, oct. 1935, p. 621-625.
- PEHU, TRILLAT et NOEL. — Nouvelle contribution à l'étude des érythroblastoses observées chez le nouveau-né. *Académie de Médecine*, décembre 1935.
- PEHU, BROCHIER et WANG. — Prophylaxie et traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né. *Revue Française de Pédiatrie*, 1935.
- PEHU, TRILLAT, NOEL. — Nouveaux cas d'érythroblastoses à type familial du nouveau-né. *Revue Française de Pédiatrie*, 12, 1936.
- cas mortels d'ictère familial du nouveau-né. *Annales de gynécologie et d'Obstétrique*, n° 1, janvier 1936.
- PEHU, NOEL et BROCHIER. — Sur des cas d'ictère grave familial avec guérison après traitement. *Académie de Médecine*, mars 1937.
- PEHU, NOEL. — Les anémies du nouveau-né. a) *Le Sang*, 1937 ; b) *Académie de Médecine*, mars 1937.
- PEHU, NOEL et BROCHIER. — Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né. *Société de Pédiatrie de Paris*, novembre 1937.
- PEHU et NOEL. — Sur les érythroblastoses de l'enfance. *Archives de Médecine des enfants*, tome 41, n° 6, p. 321-345, juin 1938.
- PICARD (D.). — Sur la myélose érythémique aiguë. Etudes critiques de quelques syndromes érythroblastiques aigus ou subaigus. *Thèse Lyon* 1941.
- SCHEUSSING. — Beitrag zur sogenannten Anämie der Neugeborenen. *Verhandl. der deutsch. path. Gellschaft*, vol. 21, p. 371, 1926.
- SEGAR et STOEFFER. — Anemia in the new-born in three successive siblings. *Journal of Ped.*, vol. 1, p. 485, 1932.

- SMITH. — A case of Severe Anaemia in a new-born infant.
Archiv. of Diseases in Childhood, vol. 6, n° 36, déc.
1931.
- STRANSKY. — Über die primäre anämie der Neugeborenen.
*Beitrage zur Klinischen Hamatologie im Säuglings-
alter*, vol. 51, p. 229, 1931.
- SÜSSTRUNK. — Schwere anämie bei einen Neugeborenen.
Zeitschr. für Kinderheilk., vol. 28, p. 587, 1924.
- TECILAZIC (F.). — Sindromi eritoblastiche del neonato e
malattia di Cooley. *Atti del XVII Congresso italiano
di Pediatria*, sept. 1939, p. 159-190.
- VIDARI. — Mielosi erithremiche congenite. *Haematologica*,
vol. XIX, fascile 8, 1938.
- WILLI (H.). — Hyporegeneratorische kinderanämien mit
lymphoider metaplasie des knochenmarks. *Jahrbuch
für Kinderheilkunde*, tome 151, 1938.

